

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE

Facultés de Médecine

Année Universitaire : 1974 - 75

Thèse N° 201

THESE

pour le Doctorat d'État en Médecine

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT EN MARS 1975

PAR

Annie PATELLI

HYPERLIPEMIE DE TYPE I

A PROPOS D'UN CAS DECOUVERT DANS LA
PREMIERE ENFANCE

JURY

MM. les professeurs DALOUS

DOUSTE-BLARY

DENARD

GHISOLFI

FEDOU

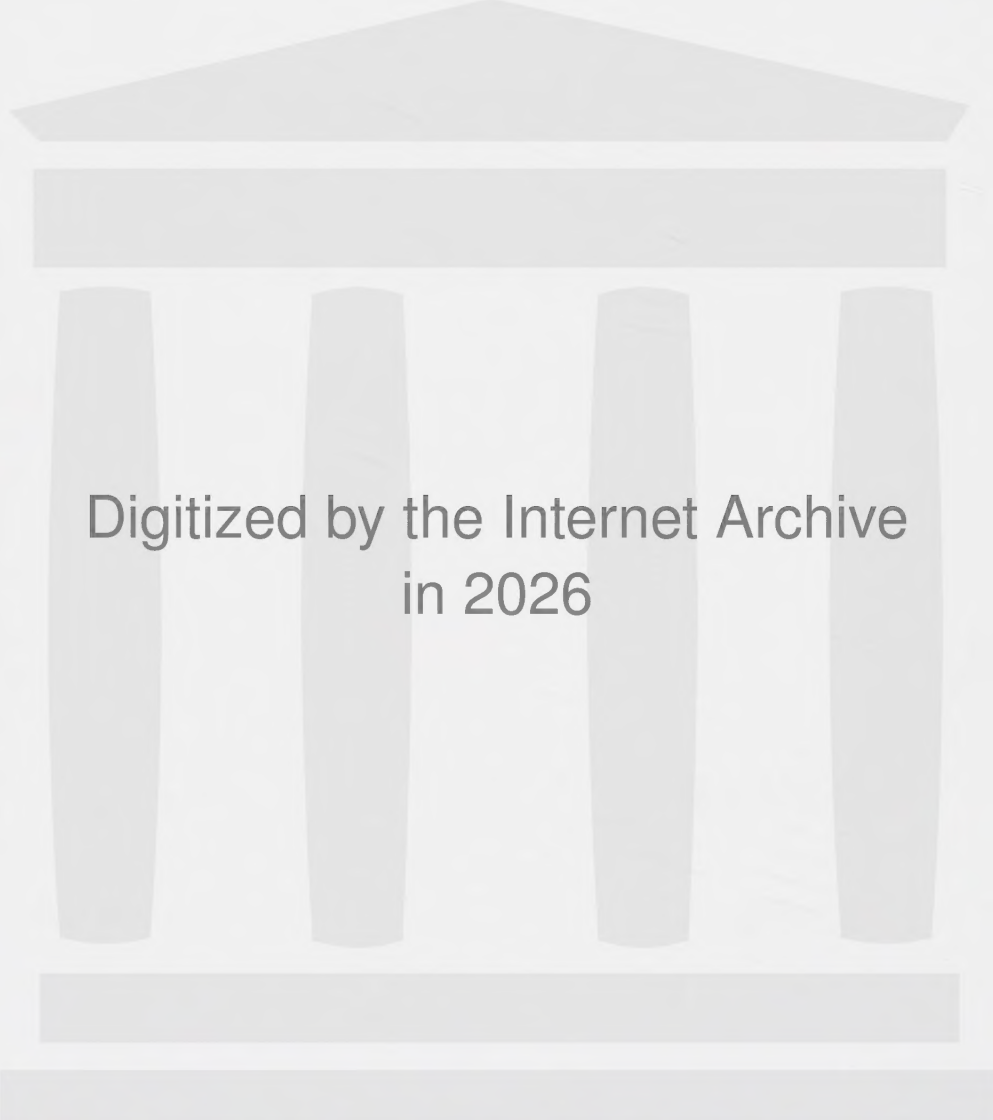
PRESIDENT

ASSESSEUR

ASSESSEUR

ASSESSEUR

SUPPLEANT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546616_0003

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE

Facultés de Médecine

Année Universitaire: 1974-75

Thèse N° 201

THESE

pour le Doctorat d'État en Médecine

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT EN MARS 1975

PAR

Annie PATELLI

HYPERLIPEMIE DE TYPE I

A PROPOS D'UN CAS DECOUVERT DANS LA
PREMIERE ENFANCE

JURY

MM. les professeurs DALOUS

DOUSTE-BLARY

DENARD

GHISOLFI

FEDOU

PRESIDENT

ASSESEUR

ASSESEUR

ASSESEUR

SUPPLEANT

THE

THE

THE

THE

THE

THE

THE

THE



THE

THE

THE

THE

THE

THE

THE

UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, Route de Narbonne - 31077 TOULOUSE CEDEX

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2ème Vice-Président	M. MARTIN
3ème Vice-Président Etudiant	M. DASSIER
Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU

TABLEAU DU PERSONNEL DES FACULTES DE MEDECINE GROUPEES DANS L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

HONORARIAT

Doyen honoraire
Doyen honoraire
Doyen honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire

M. CALVET
M. BRUSTIER
M. LAZORTHES
M. VALLOIS
M. TAPIE
M. DELAS
M. RISER
M. BUGNARD
M. VINCENT
M. MOREL
M. BOUISSET

Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire

M. CALMETTES
M. THOMAS
M. LAGROT
M. DESFORGES-MERIEL
M. FABRE P.
M. JAHIER
M. SENDRAIL
M. PONS
M. SOREL
M. PLANQUES
M. MARQUES

FACULTE DE MEDECINE DE PURPAN

Doyen : M. BOLLINELLI

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARMENGAUD	Clinique des Maladies Infectieuses
M. AUVERGNAT	Biophysique Médicale A
M. BAZEX	Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
M. BASTIDE	Anatomie
M. BEC	Ophtalmologie
M. BESSOU	Physiologie
M. BOULARD	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale
M. BROUSSY J.	Embryologie Générale
M. DALOUS	Clinique Médicale Infantile A
M. DAMBRIN	Pathologie Chirurgicale
M. DARDENNE	Clinique Médicale et Cardiologique
M. DELAUDE	Clinique de Pneumo-physiologie
M. DENARD	Hydrologie Thérapeutique et Climatologie
M. DUCOS	Immunologie
M. ESPAGNO J.	Neuro-Chirurgie
M. FABRE J.	Anatomie Pathologique
M. GADRAT	Clinique Médicale Sud
M. GAYRAL	Psychiatrie d'Adultes
M. GREZES-RUEFF	Médecine Légale et Médecine du Travail
M. GRIMOUD	Clinique Chirurgicale et du Cancer

FACULTE DE MEDECINE DE RANGUEIL

Doyen : M. ENJALBERT

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARLET	Rhumatologie
M. BAISSSET	Physiologie Appliquée et Pharmacologie
M. BIERME	Hématologie
M. BIMES	Histologie
M. BOUISSOU	Anatomie Pathologique
M. BRU	Biophysique Médicale B
M. CADENAT	Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale
M. CALAZEL	Cardiologie Clinique et Expérimentale
M. CLAUX	Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale
M. DARNAUD	Thérapeutique
M. DEODATI	Clinique Ophtalmologique
M. DOUSTE-BLAZY	Biochimie Médicale
M. DUPRE	Dermato-Vénérologie
Mme ENJALBERT	Bactériologie et Virologie
M. ENJALBERT	Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire
M. FICAT	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie
M. GEDEON	Clinique Chirurgicale
M. GERAUD	Clinique Neurologique et Psychiatrique
M. GUILHEM	Histologie
M. JUSKIEWENSKI	Anatomie Appliquée

M. LAPORTE J. Séméiologie et Clinique Médicale M. LARENG Anesthésie et Réanimation M. MONNIER Hygiène et Médecine Sociale M. MONROZIES Accouchement et Obstétricie Sociale M. MONTASTRUC Physiologie Appliquée et Pharmacologie M. PASQUIE Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie M. PLANEL Biologie Médicale M. RASCOL Neurologie M. REGNIER Clinique Médicale Infantile B M. RIBAUT Pathologie Médicale M. RUFFIE R. Clinique Rhumatologique M. VALDIGUIE P. Biochimie Médicale	M. LAZORTHES G. Clinique de Neuro-chirurgie M. LE TALLEC Médecine Interne M. LHEZ Cliniques des Maladies des Voies Urinaires M. MIGUERES Pneumo-Phtisiologie M. PONTONNIER A. Clinique Obstétricale M. POULHES Clinique Chirurgicale A et Gynécologie M. ROULLEAU Electro-radiologie
PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.) MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.) M. ALBAREDE (M.C.A.) Pneumo-Phtisiologie M. ARBUS (M.C.A.) Médecine Légale et Toxicologie M. BARTHE (M.C.A.) Pédiatrie M. BESOMBES (M.C.A.) Physiologie M. BOLLINELLI (P.S.C.) Pneumo-Phtisiologie M. CATHALA (M.C.A.) Anesthésiologie M. COLOMBIES (M.C.A.) Hématologie M. COMBELLES (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse M. COMBES (P.S.C.) Radiologie M. CONTE (M.C.A.) Néphrologie M. COSTAGLIOLA (P.S.C.) Chirurgie Générale M. ESCHAPASSE (P.S.C.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire M. ESTRADÉ (P.S.C.) Cancérologie M. FABRE Jean (P.S.C.) Anatomie Pathologique M. FEDOU (P.S.C.) Médecine Interne M. FOURNIE A. (M.C.A.) Rhumatologie M. GAILLARD (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire M. GALINIER (M.C.A.) Médecine Interne M. GAY (M.C.A.) Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique M. GHISOLFI (M.C.A.) Pédiatrie M. GUIRAUD R. (P.S.C.) Biophysique M. GUIRAUD-CHAUMEIL B. (M.C.A.) Neurologie M. LACOMME (M.C.A.) O.R.L. Mme LARENG (P.S.C.) Bactériologie - Virologie M. LARROUY (P.S.C.) Parasitologie M. LAZORTHES F. (M.C.A.) Chirurgie Générale M. PAGES (P.S.C.) Physiologie M. PASCAL (M.C.A.) Hépto-gastro Entérologie M. PONTONNIER F. (MCA) Urologie M. PUTOIS (M.C.A.) Radiologie M. SALVADOR (M.C.A.) Thérapeutique Réanimation - Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie M. SOLEILHAVOUP (M.C.A.) Histologie, Embryologie, Cytogénétique M. UTHEZA (P.S.C.) Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique	PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.) MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.) M. BAYARD (M.C.A.) Endocrinologie M. BECUE (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse M. BERNADET (M.C.A.) Cardiologie M. BES (P.S.C.) Neurologie M. BOUNHOURE (M.C.A.) Cardiologie M. CARTON (M.C.A.) Cancérologie Mme DIDIER (M.C.A.) Bactériologie, Virologie M. ESCAT (P.S.C.) Chirurgie Générale M. FABIE (M.C.A.) Stomatologie M. GAUBERT (P.S.C.) Chirurgie Infantile M. GERAL (P.S.C.) Physiologie M. GOUZI (M.C.A.) Chirurgie Générale M. JOVER (M.C.A.) Pneumo-Phtisiologie M. LAZORTHES Y. (MCA) Neuro-chirurgie M. MANELFE (M.C.A.) Radiologie M. MORON (M.C.A.) Psychiatrie Infantile M. PONTONNIER G. (MCA) Gynécologie, Obstétrique M. PUEL (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire M. PUJOL (M.C.A.) Médecine du Travail M. REGIS (M.C.A.) Biophysique M. RIBET (P.S.C.) Hépto-gastro Entérologie M. ROCCHICOLI (M.C.A.) Pédiatrie M. RUMEAU (M.C.A.) Anatomie Pathologique M. SARRAZIN (P.S.C.) Chirurgie Générale M. SEQUELA (M.C.A.) Parasitologie M. SUC (P.S.C.) Néphrologie M. VALDIGUIER (P.S.C.) Biochimie M. VIRENQUE (M.C.A.) Anesthésiologie
AGREGES LIBRES M. GLEIZES Pathologie Expérimentale M. SOUQUET Chirurgie Générale	AGREGES LIBRES M. ESPAGNO G. Obstétrique

Liste arrêtée le 1er Décembre 1974

JE DEDIE CE TRAVAIL :

- A la mémoire de mon Père,
- A ma Famille,
- A tous mes Amis.

- A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur DALOUS

Professeur de clinique médicale infantile A.

Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez fait l'honneur de
juger ce travail et de présider notre Jury de Thèse.

Vous nous avez accueilli avec une
constante bienveillance dans votre Service.

Que cette thèse soit l'occasion de
vous exprimer très respectueusement notre admiration
et notre profonde reconnaissance.

- A notre Jury de Thèse

Monsieur le Professeur DOUSTE-BLARY.

Professeur de biochimie médicale.

Votre enseignement nous fut précieux
et notre formation vous doit beaucoup.

Nous voulons vous exprimer ici notre
respectueuse gratitude pour avoir bien voulu accep-
ter d'être de notre Jury.

Monsieur le Professeur DENARD.

Professeur d'hydrologie thérapeutique - Climatologie.

Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez fait aimer votre
enseignement et nous sommes heureux d'avoir
l'occasion de l'apprécier encore.

Nous vous exprimons notre gratitude
pour avoir accepté d'être membre de notre Jury de
Thèse.

Monsieur le Professeur GHISOLFI.

Maître de conférences - agrégé de Pédiatrie.

En reconnaissance du précieux concours
que vous nous avez apporté lors de la réalisation de
notre travail.

Nous sommes sensibles à votre présence
dans notre Jury.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer
nos respectueux remerciements.

Monsieur le Professeur FEDOU.

Maître de conférences, agrégé de médecine interne,
Médecin des Hôpitaux.

Par votre exemple et votre enseignement,
vous avez enrichi notre formation médicale. Veuillez
trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de
notre attachement.

Nous remercions particulièrement :

- Monsieur le Docteur THOUVENOT.

Qu'il soit remercié pour sa participation à l'élaboration de notre travail.

- Monsieur le Docteur BENSISSOU.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude pour sa constante bienveillance à notre égard.

I N T R O D U C T I O N

Il existe cinq types d'Hyperlipémies primitives, définies et classées par FREDERICKSON [49] .

L'Hyperlipémie de type 1 est la plus rare et survient habituellement dans l'enfance.

La maladie est génétique ; elle est due à un déficit en Lipoprotéine Lipase.

A propos d'une observation d'Hyperlipémie primitive observée chez un enfant dans la période néo-natale, nous avons envisagé le problème posé par l'existence de ce trouble métabolique.

Notre plan sera le suivant :

- RAPPEL DU METABOLISME LIPIDIQUE ET, EN PARTICULIER, DU ROLE DE LA LIPOPROTEINE LIPASE ;
 - RAPPEL DE LA CLASSIFICATION DE FREDERICKSON ;
 - REVUE DES CAS PUBLIES DANS LA LITTERATURE ;
 - NOTRE OBSERVATION ;
 - LES COMMENTAIRES.
-

I - BASES

Les Lipides :

Les Lipides sont, par définition, l'association par une liaison ester, d'un alcool et d'un acide gras.

Leur propriété commune essentielle est leur solubilité dans les solvants organiques et leur insolubilité dans l'eau.

Ils comprennent :

a) Les Lipides simples

- Les glycérides : le glycérol est estérifié par 1, 2 ou 3 acides gras (formation de mono, di ou triglycérides).

Ils ont un rôle essentiel dans le transport sanguin des acides gras depuis leur absorption jusqu'aux lieux de leur métabolisme - foie, tissu adipeux - et aux lieux de leur utilisation.

- Les Stérides : le Cholestérol se trouve dans le plasma, soit à l'état libre, soit surtout sous forme estérifiée au niveau de sa fonction alcool par un acide gras.
- Les Cérides.

b) Les Lipides complexes

Ils sont essentiellement des éléments de constitution des cellules. Ils sont peu mobiles.

Ce sont :

- les acides phosphatidiques, les Lécithines, les Céphalines,
- les inositol-phosphatides,
- les sphingolipides.

Parmi ces Lipides complexes, tous ceux renfermant de l'acide phosphorique sont regroupés sous le terme de Phospholipides.

Ceux-ci ont deux rôles principaux :

- ce sont des Lipides appartenant aux structures cellulaires,
- et, d'autre part, ils ont un rôle très important de "solubilisation" des graisses plasmatiques ; ils participent à l'édification des Lipoprotéines.

Les acides gras

On distingue :

- les acides gras longs (ACL) dont le nombre de carbone est $>$ à 14,
- les acides gras moyens (ACM) dont le nombre de carbone est compris entre 8 et 14,
- les acides gras courts (ACC) dont le nombre de carbone est $\leq$ 8.

Caractères physiques [2, 10, 17]

Les ACL ont un point de fusion $>$ 37°.

Les ACM - ACC ont un point de fusion $<$ 37°.

Les ACL et les ACM sont des solides, tandis que les ACC sont liquides à température ordinaire et solubles dans l'eau jusqu'à C. 4.

A partir de C. 6, la solubilité dans l'eau diminue avec la longueur de la chaîne.

Degré de saturation [2]

Les acides gras peuvent être saturés, monodésaturés, polydésaturés. Parmi les acides gras polydésaturés, se trouvent les acides gras indispensables, dont l'organisme ne peut se passer et dont il ne peut assurer la synthèse. Ces acides gras sont assimilés à la vitamine F et sont fournis par les végétaux alimentaires. Ils appartiennent à la famille de l'acide linoléique.

Les Lipides sanguins

Les Lipides sanguins se trouvent dans le plasma à l'état de solubilité parfaite [18].

La première explication de ce phénomène a été donnée, en 1937, par MACHEBOEUF, qui découvrit l'existence de cénapses lipoprotéiques, unissant les molécules lipidiques à des polypeptides, formant ainsi des Lipoprotéines.

Depuis, de nombreux travaux ont été effectués pour connaître la nature des peptides associés, la composition lipoprotéique de ces macromolécules, la proportion des différents composants.

On considère, à l'heure actuelle, qu'il existe 4 sortes de Lipoprotéines sériques qui se différencient entre-elles par :

TABLEAU RECAPITULATIF

DES RESULTATS DE L'ELECTROPHORESE ET DE L'ULTRACENTRIFUGATION [29, 2]

Electrophorèse	Densité	Indice de flottation (U. SVEDBERG)	Origine	Composition
Origine				
	Chylomicrons D < 1006	400 à 100 000	Graisses Alim.	Pr = 2 % Lip = 98 %
	β LP 1006 < D < 1063	0 à 20	Endog.	Pr = 20 % Lip = 80 %
	Pré β LP D < 1006	20 à 400	Endog.	Pr = 10 % Lip = 90 %
	α LP + acides gras libres combinés à l'Albumine D > 1063		Endog.	Fraction la plus riche en protéines.

- leur mobilité électrophorétique due à leur composante protéique,
- leur densité, due à leur composante lipidique (SEIDEL et WIELAND [57]).

Pour la recherche de la mobilité électrophorétique, on utilise en pratique courante, l'électrophorèse sur papier (méthode de LEES et HATCH).

D'autres supports ont été utilisés : acétate de Cellulose, gel d'agarose, gel de polyacrylamide.

Ces différentes méthodes montrent parfois des inconvénients quant à l'individualisation correcte des différentes Lipoprotéines.

FRUCHART [64] tend à préférer l'électrophorèse sur "Gradipore" qui sépare les Lipoprotéines en fonction de leur taille moléculaire.

Les Lipoprotéines se séparent en fonction de leur densité au cours de l'ultra-centrifugation. L'utilisation de cette méthode est limitée en raison de son prix de revient.

La Chromatographie sur colonne permet l'extraction des composantes lipidiques. Elle est utilisée en principe dans les Laboratoires de recherche et permet de séparer les Phospholipides, les esters du Cholestérol, le Cholestérol libre, les acides gras libres, les Glycérides, qui seront dosés par la suite.

Classification des Lipoprotéines

Les différentes méthodes de séparation permettent de classer les Lipoprotéines en 4 classes (Classification de FREDERICKSON) [57 - 64] :

- Les Chylomicrons

- . mobilité électrophorétique pratiquement nulle.
- . densité entre 900 et 950.
- . $S_f > 400$.
- . Taille : 750 à 10 000 Å ; molécules les plus grosses.
- . Composition
 - Protéines : 1 %
 - Phospholipides : 4 %
 - Cholestérol : 6 %
 - Triglycérides exogènes : 85 % à 90 %.

- VLDL (Lipoprotéines de très basse densité).

- . mobilité : bande β
- . densité entre 950 et 1 006
- . Sf : 20 - 400.
- . Taille : 300 à 500 Å°.
- . Composition
 - Protéines : 8 à 10 %
 - Phospholipides : 18 %
 - Cholestérol : 19 %
 - Triglycérides : 50 %

- LDL (Lipoprotéines de basse densité).

- . mobilité : bande β
- . Densité entre 1 006 et 1 063.
- . Taille : 200 à 220 Å°.
- . Composition
 - Protéines : 20 %
 - Phospholipides : 23 %
 - Cholestérol : 45 %
 - Triglycérides : 10 %

- HDL (Lipoprotéines de haute densité).

- . Mobilité : bande α
- . Densité entre 1 063 et 1 121.
- . Taille : 75 à 100 Å°.
- . Composition
 - Protéines : 50 %
 - Phospholipides : 30 %
 - Cholestérol : 18 %
 - Triglycérides : 2 - 5 %.

La composante protéique

Différents chercheurs ont étudié la composition de la partie protéique des Lipoprotéines.

Il faut citer les travaux de SCANU, ALANPOVIC et COLL, BROWN et COLL, SHORE et SHORE, RUDMAN et COLL [64].

Chacun a proposé une classification de ces polypeptides (apoprotéines):

- soit à partir des Lipoprotéines,
- soit d'après l'acide aminé situé sur le C terminal.

ALANPOVIC distingue 3 Apoprotéines : A, B et C et propose même une nouvelle classification des Lipoprotéines plasmatiques différente de celle de FREDERICKSON :

- famille des Lipoprotéines A où prédomine l'Apoprotéine A,
- " " " B " " " B,
- " " " C " " les Apoprotéines B et C.

Si nous considérons ces 3 catégories d'Apoprotéines, elles diffèrent par :

- leurs propriétés,
- leur poids moléculaire,
- leur composition en acides aminés,
- la nature des acides aminés terminaux.

- L'Apoprotéine A

Est prépondérante dans les HDL.

Trouvée également dans les VLDL.

Il existe deux peptides différents : A1 et A2.

- L'Apoprotéine B

Est prépondérante dans les LDL.

Présente également dans les VLDL (40 % des Protéines).

- L'Apoprotéine C

Est un mélange de 3 peptides : C.I - C.II, C.III.

Partie prépondérante des Chylomicrons : 70 à 90 %
et des VLDL : 40 à 80 %

A l'état de traces dans les HDL.

Il reste encore à savoir ce qui entraîne la liaison des Lipides sanguins avec les Polypeptides et la raison de l'association spécifique

de ces chaînes peptidiques (POLONOVSKY [57]).

Autres Lipides

- de réserve : dans le tissu adipeux. Il est le siège d'un métabolisme actif des Lipides. Il est prêt à libérer les acides gras selon les besoins de l'organisme et il est, pour cela, le siège incessant de remaniements métaboliques (Lipolyse, Lipogenèse).
 - de constitution : dans toutes les cellules. Il s'agit surtout de Lipides complexes, subissant peu de remaniements.
-

METABOLISME

a) Les Lipides de l'alimentation

Les Lipides entrent pour 30 à 40 % dans la ration calorique normale, ce qui correspond, en général, à une absorption quotidienne de 80 à 120 grs de Lipides par jour [2, 9, 16].

Les Lipides sont formés de 98 % de Triglycérides et de 2 % de Phospholipides et Cholestérol.

Les Triglycérides ont deux origines :

- animale : c'est la plus importante,
- végétale : qui permet l'apport des acides gras indispensables en quantités faibles mais suffisantes.

Ces Triglycérides, animaux ou végétaux, sont, pour la plupart, des Triglycérides à chaîne longue (TCL). On peut dire d'ailleurs que les Lipides alimentaires sont formés de 50 % de TCL [17].

Les acides gras estérifiant le Glycérol ont un nombre de carbone égal ou supérieur à 14.

Les ACC - ACM sont présents dans l'alimentation, en quantité faible, de l'ordre de 2 à 3 % [19]. On les trouve dans le lait et les produits laitiers et dans certaines huiles végétales [17].

Les Triglycérides ont un pouvoir calorique élevé, très appréciable, de 9 cal./gramme. Les TCC - TCM possèdent une valeur calorique voisine de l'ordre de 8,3 cal./gramme.

b) Digestion et absorption

- Les TCL

Dans l'estomac, il ne se produit qu'une grossière macro-émulsion, le suc gastrique séparant graisses et protéines.

A partir du duodénum, se produit l'action conjuguée des sels biliaires et de la lipase pancréatique : la lipase pancréatique hydrolyse progressivement les TCL en Diglycérides, puis en monoglycérides et acides gras. Les sels biliaires, en même temps, émulsionnent les graisses, favorisant ainsi l'action de la lipase. Ils entraînent

la formation de micelles, agrégats de molécules, qui permettent la dispersion des métabolites formés : ils ont, en quelque sorte, un rôle de solvant [13] .

Au niveau de la paroi de la cellule intestinale, les ACL, MG et Cholestérol seront absorbés, essentiellement au niveau de l'intestin grêle.

Le mécanisme de cette absorption est encore mal élucidé.

Dans la cellule intestinale, se produit une synthèse de TGL :

- soit à partir d' α Glycérophosphate et d'Acyl CoA, voie lente,
- soit à partir de MG et d'Acyl CoA, voie préférentielle. Cette réaction est catalysée par une Triglycéride synthétase.

L'énergie de ces réactions est fournie par l'ATP.

La formation des Chylomicrons se poursuit par l'adjonction de Cholestérol estérifié ; Triglycérides et Cholestérol estérifié formeront le "noyau" de la Lipoprotéine.

Le noyau sera ensuite entouré d'un "manteau" lipoprotéique [14] , formé de Cholestérol libre, de Phospholipides et de Polypeptides.

La partie lipidique est synthétisée grâce à des enzymes contenus dans le réticulum endoplasmique lisse et rugueux de la cellule intestinale.

La partie protéique est synthétisée par les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux [64] .

Les Chylomicrons ainsi synthétisés ne sont pas tout à fait identiques à ceux du plasma : ils contiennent moins de Protéines que ces derniers.

Les Chylomicrons "naissants" sont sécrétés dans les espaces lymphatiques péricellulaires. Au cours de leur transport par le système lymphatique jusque dans le courant sanguin de la circulation générale, ils vont subir un apport de Protéines à partir des HDL [64] .

Le même phénomène se produit dans le foie au cours de la synthèse des VLDL. Il y a transfert de Polypeptides des HDL sur les VLDL naissantes dans l'espace extracellulaire.

Il s'agit de l'Apo C.II, qui est également un activateur de la Lipoprotéine lipase (LPL).

- Les TCC - TCM

Leur hydrolyse par la lipase pancréatique est beaucoup plus rapide et plus importante que celle des TCL.

En 15 mn, 92 % de Trioctanoïne marquée, injectée dans une anse intestinale isolée de rat, est hydrolysée en acides gras, alors que dans le même temps, seulement 29 % de Tripalmitine sont hydrolysés [15] .

Des études ont montré l'existence d'une lipase gastrique chez le rat (CLARK et HOLT) et chez le chien (ENGSTROM), active sur la Trioctanoïne et ayant un pH optimum entre 6,0 et 7,0.

Chez l'homme, il faut signaler les travaux de COHEN, MORGAN et HOFMANN.

Les sels biliaires ne sont pas nécessaires à l'hydrolyse des TCC - TCM. Etant solubles dans l'eau, ils n'ont pas besoin de solvant.

La diversion de la bile chez le rat n'entraîne qu'une légère diminution de l'hydrolyse des TCC - TCM [15] .

Des expériences [15] de dérivation, soit de la bile, soit de la bile et du suc pancréatique, soit du suc pancréatique uniquement, des études sur des anses intestinales de rats isolées ont montré, au point de vue de l'absorption intestinale des TCC - TCM :

- l'absence de bile ne diminue pas le taux d'absorption,
- l'absence de suc pancréatique entraîne une diminution d'environ 2/3 de l'absorption dans les conditions normales.

Dans ces cas, le temps d'absorption des TCC - TCM est diminué et les Lipides retrouvés dans la muqueuse sont des Triglycérides : il existe donc une absorption des TCC - TCM, sans hydrolyse préalable.

L'étude de la Tripalmitine dans les mêmes conditions expérimentales, montre une absorption très faible, ou pratiquement nulle [16] .

Il faut, en outre, signaler [15] que l'absorption des TCC - TCM se poursuit au niveau du colon (expériences de PIHL sur des anses coliques isolées de chiens), tandis que l'absorption des TCL est terminée au niveau de la fin du jéjunum.

En définitive, il y aura absorption : surtout d'acides gras libres, de MG, de DG et de TG, à une vitesse 2 à 4 fois plus grande que pour les ACL [12] .

Dans la cellule intestinale, une lipase spécifique hydrolyse les Triglycérides absorbés, ainsi que les MG et DG, en acides gras libres.

Ceux-ci seront peu réestérifiés, contrairement aux ACL. L'estérification sera d'autant plus faible que la chaîne est plus courte.

L'Acyl CoA synthétase qui active les acides gras en Acyl CoA, forme indispensable pour l'estérification, ne semble réagir qu'avec les acides gras $> C_{10}$ [4].

D'autre part, une partie des ACC - ACM est dégradée entièrement au niveau de l'intestin grêle [5, 17].

Les ACC - ACM vont donc quitter la cellule intestinale sous forme libre, liés à l'Albumine, pour aller non dans les chylifères, mais dans la veine porte, du fait de leur grande solubilité [19].

On peut dire que les ACC vont directement au foie par la veine porte, que les ACL gagnent les canaux lymphatiques, quant aux ACM, ils sont d'autant plus représentés dans les canaux lymphatiques que leur chaîne est plus longue [4].

c) Devenir

- Les ACL

La majorité des ACL exogènes dans le plasma se trouve donc dans le noyau des Chylomicrons. Il existe aussi une petite quantité d'acides gras libres liés à l'albumine.

Les Chylomicrons provoquent la lactescence post-prandiale du sérum, ils ne sont présents dans le sérum que pendant un temps très court ($1/2 \text{ vie} < 1 \text{ h}$). Ils sont donc rapidement utilisés :

- surtout par le tissu adipeux et le muscle squelettique qui captent 80 % des acides gras,
- par le foie.

Au niveau du foie : les Chylomicrons captés passent dans les espaces de DISSE. Il existerait une hydrolyse des TG au niveau de la membrane des Hépatocytes par une Triglycéride Lipase présente à ce niveau. La captation par la cellule parenchymateuse se ferait donc après Lipolyse [64].

On ne connaît pas la proportion et l'importance de la captation des Chylomicrons par le foie.

La captation des acides gras libres est vraisemblablement fonction de leur concentration plasmatique.

Au niveau des tissus extrahépatiques, sauf le cerveau, la captation des acides gras ne peut se faire qu'après hydrolyse par la Lipoprotéine Lipase.

L'hydrolyse se fait au niveau de la cellule endothéliale du capillaire sanguin. Elle entraîne la formation d'acides gras, de monoglycérides, de Diglycérides et de Glycérol, qui pénètrent dans les cellules parenchymateuses.

A ce niveau :

- les 2/3 des acides gras servent à la constitution de Triglycérides de réserve,
- le 1/3 restant se retrouve dans le plasma.

Perdant progressivement leurs acides gras, les Chylomicrons deviennent de plus en plus riches en stérides et en Phospholipides. Ces particules prennent le nom de "remnants".

- Les ACC - ACM

Sous forme libre, dans la veine porte, ils sont directement captés par le foie et utilisés uniquement à ce niveau. Ils ne se retrouvent pas dans la circulation générale et le tissu adipeux n'en contient pratiquement pas.

D'autre part, leur proportion au niveau des Lipides hépatiques est d'autant plus faible que leur chaîne est plus courte [4]. Cela suppose donc une activité catabolique élevée, d'autant plus que le nombre de carbones est faible.

Il existe trois possibilités [8] :

- une voie prépondérante, l'oxydation totale, qui libère du CO_2 , H_2O et de l'énergie. La réaction est rapide, environ 10 fois plus que pour les ACL [15, 10].
- la Cétogenèse est augmentée : la vitesse de la réaction catabolique des ACM entraîne une augmentation de production de l'Acétyl CoA. [17].
- la formation d'ACL, par élongation à partir de l'Acétyl CoA est en faible proportion [15, 10].

Les ACC - ACM sont donc utilisés en priorité comme source d'énergie [15], ce qui est intéressant vu leur équivalence calorifique, s'ils doivent être utilisés en remplacement des TCL.

- La Lipoprotéine Lipase (LPL)

Il convient ici de faire le point des connaissances sur la LPL, en fait sur l'ensemble des facteurs éclaircissants du sérum.

Il existe, dans le tissu adipeux, deux Triglycérides Lipases :

- . la LPL, également présente dans tous les tissus, excepté le foie et le cerveau,
- . la LPL hormonosensible.

L'injection I.V. d'héparine libère les LPL tissulaires, ainsi qu'une Triglycéride Lipase hépatique et une Monoglycéride Hydrolyase.

a) La Lipoprotéine Lipase

C'est une Triglycéride Lipase. Son nom lui a été donné par KORN en 1955.

Elle est présente surtout au niveau du tissu adipeux, sous deux formes :

- . une Lipoprotéine Lipase cellulaire,
- . une Lipoprotéine Lipase située à la surface des cellules endothéliales des capillaires.

Plusieurs méthodes de purification partielle ont été expérimentées. Elles utilisent la propriété de l'enzyme de se fixer sur une émulsion de Triglycérides en présence de sérum.

Elle a été purifiée par :

- FIELDING à partir de plasma post-héparinique,
- OLIVECRONA à partir de lait de vache,
- GRETEN à partir de tissu adipeux de rat,
- GARFINKEL et SCHOTZ à partir de tissu adipeux et de coeur de rat.

Ces deux derniers auteurs ont séparé deux espèces moléculaires de Lipoprotéine Lipase : "a" et "b".

L'application de la même méthode de purification au plasma post-héparinique a montré la présence d'une seule Lipoprotéine Lipase dans le plasma, correspondant à la LPL "a".

Les auteurs pensent que la LPL "b", située au niveau des Adipocytes, enzyme intra-cellulaire, est transformée en LPL "a" sous l'influence de l'alimentation puis transportée au niveau des capillaires.

Ces deux formes de LPL diffèrent par leur poids moléculaire [64], la forme "a" ayant un poids moléculaire $> 1\,500\,000$, la forme "b" ayant un poids moléculaire 5 fois plus petit.

Il existe également une différence de stabilité (ROBINSON et COLL), l'enzyme intra-cellulaire étant stable, l'enzyme située au niveau des capillaires étant instable.

ROBINSON et COLL [65] ont effectué des mesures de l'activité de la LPL à partir d'Adipocytes de rats nourris et de rats à jeûn.

Chez le rat nourri, la majorité de l'activité enzymatique mesurée est instable (80 à 90 %) ; tandis que chez le rat à jeûn, seulement 10 à 20 % de l'activité est instable : l'apport de nourriture entraîne la transformation de l'enzyme "b" stable, intra-cellulaire, en enzyme "a" instable et son transport vers les cellules endothéliales.

Pour ROBINSON et COLL [65], la différence de stabilité de l'enzyme est due à la différence de localisation de l'enzyme dans le tissu.

Le rôle de la Lipoprotéine Lipase est l'hydrolyse des Triglycérides, des Chylomicrons et des VLDL.

Elle entraîne la libération des acides gras, de Glycérol, de diglycérides, de monoglycérides.

Les Chylomicrons sont hydrolysés par la LPL au niveau du tissu adipeux, à l'intérieur des cellules endothéliales (travaux de SCOW et COLL [64]). Les 2/3 des acides gras libérés sont intégrés dans les triglycérides de réserve.

Les VLDL ne sont hydrolysés par la LPL qu'après apport d'Apo C.II sur les VLDL natives hépatiques, à partir des HDL.

Il n'a pas encore été précisé si la LPL possède une spécificité vis-à-vis de la position α ou de la position β dans le Triglycéride.

Quant à la longueur de la chaîne des acides gras, il ne semble pas y avoir de spécificité particulière.

La LPL est inactive sur les Triglycérides artificiels, sauf si l'on ajoute du sérum au milieu.

Il existe donc, dans le sérum, un activateur de la LPL. Il s'agit de l'Apoprotéine C.II, cofacteur indispensable à son activité Apoprotéine apportée par les HDL.

Il faut citer à ce sujet les travaux de SCANU, de la ROSA et COLL [57, 64], les travaux de FREDERICKSON et COLL [70].

L'Apoprotéine C.III par contre est un inhibiteur de

l'activité de la LPL, l'inhibition semble être due à une liaison de l'Apo C.III avec le substrat [64] - [57].

Il existe d'autres inhibiteurs de la LPL, qui aident à son identification :

- le Na Cl. inhibe l'activité de la LPL, mais seulement après préincubation (l'enzyme est protégé par le substrat ou l'héparine).
- le Ca Cl₂ inhibe l'activité à haute concentration.
- le Sulfate de Protamine provoque une inhibition totale. La LPL n'est pas protégée par l'héparine.

Le mécanisme d'action de l'héparine sur l'activité de la LPL est encore mal connu.

Certains auteurs ont pensé (KORN, ROBINSON) [64], qu'elle constituait une sorte de groupement prosthétique de l'enzyme.

D'autres auteurs (IVERINS [64]) pensent que l'héparine augmente l'activité de la LPL en la stabilisant.

Les expériences de STEWART et SCHOTZ [69] sur des Adipocytes isolés de rat permettent à ces auteurs certaines remarques :

- l'héparine ajoutée à un milieu contenant des Adipocytes triple l'activité de la LPL dans ce milieu ;
- l'héparine, par contre, n'a aucune action sur l'activité LPL dans un milieu contenant l'enzyme, mais débarrassé des Adipocytes ;
- l'héparine aurait une action activante sur la LPL "b" intracellulaire uniquement ; cette activation s'accompagnant d'activité LPL "a" dans le milieu.

Ces mêmes auteurs pensent que la libération de l'activité LPL à partir des Adipocytes en présence ou non d'héparine est similaire dans le fait que la libération, ou l'activation, ou les deux, demande de l'énergie métabolique, mais pas de synthèse protéique.

L'augmentation maximale d'activité LPL est obtenue avec 0,1 u. d'héparine/ml. de cellules.

Il est inutile d'augmenter la quantité d'héparine. A trop forte concentration, l'héparine devient un inhibiteur de l'enzyme [71].

L'activité de la LPL est également régulée par certaines hormones et métabolites :

- le glucose et l'insuline ajoutés à un milieu d'incubation de tissu adipeux de rat à jeûn augmentent l'activité [64, 69, 72].
- l'adrénaline, la noradrénaline, l'ACTH, la TSH et le Glucagon inhibent l'activité enzymatique dans les mêmes conditions.

Ces mêmes hormones sont, par contre, des activateurs de la TGL hormonosensible du tissu adipeux qui hydrolyse les Triglycérides de réserve.

Cette action stimulante se produit par l'intermédiaire de l'AMP cyclique [64] et on pourrait penser que l'AMP cyclique joue un double rôle régulateur. La question reste posée.

Mesure de l'activité de la Lipoprotéine Lipase

La LPL ne peut être mesurée que par son activité, c'est-à-dire la quantité d'acides gras libérés en fonction du temps, à partir de Triglycérides.

La mesure peut se faire "in vivo" après injection I.V. d'héparine et dosage de la Triglycéridémie.

"In vitro", la mesure s'effectue à partir de différents substrats de Triglycérides, à l'aide de sérum post-héparinique.

On peut utiliser :

- des émulsions du commerce : Ediol. [49, 58].

Mais ces produits contiennent également des MG et des DG : le résultat de l'activité LPL est donc faussé en partie.

L'héparine libère également l'activité de la TGL hépatique : FRUCHART [64] propose de recommencer la mesure après addition de Sulfate de Protamine, qui supprime l'activité de la LPL, mais n'a aucune influence sur l'activité de la TGL hépatique : nous aurons donc la valeur de l'activité de la TGL hépatique. L'activité LPL se saura par la différence.

- des Triglycérides purifiés et marqués [58, 56].
- des Chylomicrons de rat ou humains (STEINER [55]).

- des extraits de tissus, transformés en poudres (acétone, éther).

Les autres TGL sont, dans ce cas, détruites par l'acétone 64 .

- GRETEN [62] utilise différents tissus de rats,
- HARLAN [47] mesure l'activité LPL chez l'homme à partir de biopsies du tissu cellulaire sous cutané, ainsi que FRUCHART et COLL [64] .
- STEWART et SCHOTZ [69] utilisent des Adipocytes du tissu adipeux épидидymaire de rats.

Il faut signaler que chez le rat, les valeurs de l'activité LPL sont comparativement beaucoup plus élevées que chez l'homme. [64] .

b) Les autres Lipases

- La TGL hormonosensible est une enzyme tissulaire uniquement, qui intervient dans la lipolyse des Lipides du tissu adipeux.

Son activité est stimulée par l'ACTH, la TSH, le Glucagon par l'intermédiaire de l'AMP cyclique [63] .

Ces mêmes hormones inhibent l'activité de la LPL (travaux de ROBINSON et COLL [64]). Les inhibiteurs de la LPL - sulfate de Protamine et Na Cl. - n'ont pas ou peu d'action inhibitrice sur la TGL hormonosensible [63] .

- La MGH est une Lipase à part entière. Elle a été trouvée chez le rat dans différents tissus :

- . intestin grêle (TIDWELL)
- . foie (Belfrage)
- . tissus adipeux (STRAND, VAUGHAM) [63] .

La MGH est libérée dans le plasma [49] après injection d'héparine, ce qui peut donner des résultats trompeurs de PHLA effectués à l'aide de substrat artificiel de Triglycérides contenant des MG (Ediol).

Ce fait est également souligné par GRETEN et COLL [56 - 62] . Contrairement à la PHLA, l'activité MGH est plus grande, beaucoup moins sensible à la chaleur, non affectée par les inhibiteurs (Na Cl., sulfate de Protamine et Pyrophosphate).

D'autre part, BUCHET et COLL [66] ont fait la preuve de l'existence de deux enzymes différents dans les tissus cardiaque , intestinal et adipeux de rat,

- . l'une hydrolysant les MG à ACL,
- . l'autre hydrolysant les DG à ACL en MG.

- La TGL hépatique est libérée dans le plasma après injection d'heparine, avec la LPL et participe à l'éclaircissement du sérum lactescent.

Il faut signaler les travaux de GRETEN et COLL [60] sur des rats hépatectomisés. Ces mêmes auteurs décrivent une méthode de purification.

L'enzyme est différent de la LPL :

- . elle n'a pas besoin de cofacteur pour son activation ;
- . elle n'est pas inhibée par le sulfate de Protamine et par le Na Cl.
- . elle est localisée dans les membranes plasmiques du foie.
- . elle a plusieurs activités : activité TGL, activité MGH (FIELDING), activité Phospho-Lipase (ZIEVE), mais surtout une activité prépondérante d'hydrolyse des "remnants" [64] .

Nous venons de faire un tour d'horizon du métabolisme des Lipides et plus spécialement, des Triglycérides.

Voyons maintenant les Hyperlipémies et leur classification.

II - LES HYPERLIPEMIES

Nous éliminerons les Hyperlipémies secondaires d'origine endocrinienne (myxoedème, diabète, syndrome de CUSHING), hépatique, rénale (syndrome néphrotique) pour ne parler que des Hyperlipémies primitives, héréditaires.

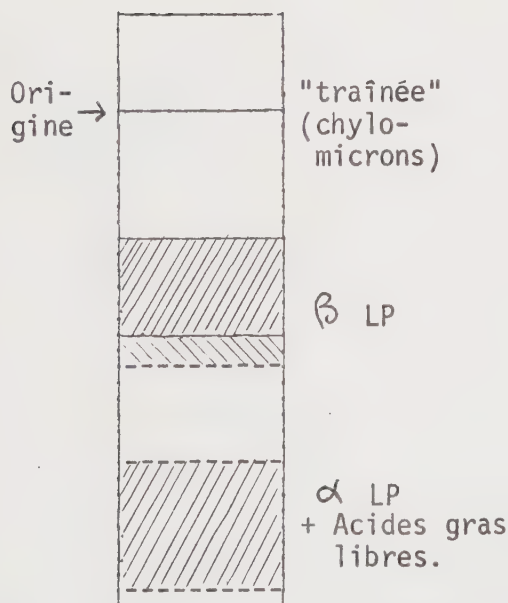
Nous adopterons la classification de FREDERICKSON [29], utilisée à l'heure actuelle et basée sur les résultats de l'électrophorèse sur papier (méthode de LEES et HATCH).

1. HYPERLIPEMIE DE TYPE I

Encore appelée hyper-chylomicronémie exogène, maladie de BUERGER, hyperlipémie essentielle familiale.

C'est une maladie rare, induite par les graisses alimentaires et décelée, en général, dans l'enfance.

Le syndrome biologique est constitué par :



- une lactescence du sérum à jeûn (Chylomicrons non hydrolysés),
- les valeurs suivantes des fractions lipidiques :
Lipides totaux très élevés, supérieurs à 10 g/l., allant parfois jusqu'à 100 g/l.
Triglycérides très élevés, le chiffre normal étant parfois multiplié par 20
Ils correspondent à la "traînée" de l'électrophorèse.
Cholestérol : légèrement augmenté.

Au point de vue clinique, le syndrome hyperlipémique non spécifique du type I [29], regroupe des symptômes inconstants : crises douloureuses abdominales, à type de syndrome chirurgical, avec ou sans vomissement - il peut exister, en outre, une véritable pancréatite -, xanthomatose éruptive, hépatosplénomégalie, lipémie rétinienne, cellules pumeuses à la ponction médullaire.

L'évolution est favorable du point de vue des complications vasculaires athéromateuses, qui sont exceptionnelles.

Le syndrome biologique, provoqué par les lipides alimentaires, s'améliore d'une façon spectaculaire par un régime dépourvu de lipides [2, 34].

2. HYPERLIPEMIE DE TYPE II

ou Hyper β Lipoprotéïnémie.

C'est la plus fréquente des hyperlipémies primitives.

Le syndrome biologique comporte :

- un sérum clair à jeûn,

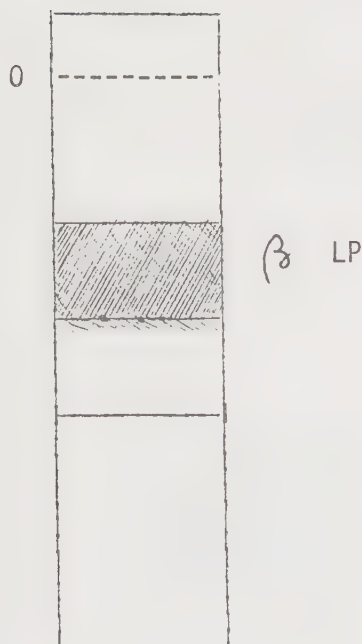
- des valeurs lipidiques suivantes :

Lipides totaux : entre 10 et 15 g.

Cholestérol : taux toujours supérieur au 1/3 des Lipides totaux, et très augmentés : de 3 à 10 g./

Sur l'électrophorèse, ils correspondent à la bande des β Lipoprotéines ; en ultracentrifugation de flottation, à la fraction Sf.0.20.

Triglycérides : peu ou pas augmentés.



Au point de vue clinique, il existe deux aspects :

- la xanthomatose tendineuse, hypercholestérolémique familiale (XTHF) [36] où la traduction clinique complète comporte les xanthomes tendineux, cutanés, l'arc cornéen, l'athéromatose et le risque évolutif des complications vasculaires, dont la fréquence et la précocité sont augmentées.

Elle est découverte aux alentours de 40 - 50 ans.

- l'hypercholestérolémie essentielle sans xanthomes.

Les signes biologiques et cliniques sont plus atténués. Par contre, elle est plus fréquente que la XTHF ; quant aux risques évolutifs, ils sont identiques [2, 34] .

Le régime aura un effet variable sur le type II.

Il comporte la réduction de l'apport de Cholestérol (oeufs, graisses animales, charcuterie, gibier, fruits de mer).

Il s'y ajoute la réduction de l'apport total des graisses, l'apport de graisses insaturées.

Suivant les résultats, on utilise un médicament hypolipémiant : Clofibrate [2, 37] .

3. HYPERLIPEMIE DE TYPE III

Hyper β Lipoprotéïnémie et Hyper Pré- β Lipoprotéïnémie.

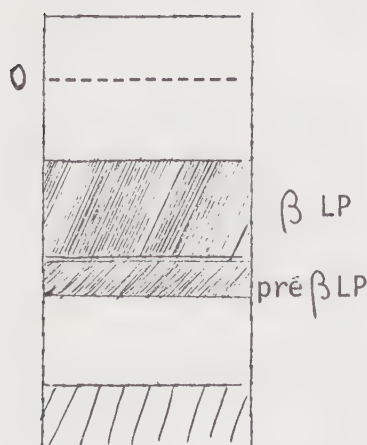
Le syndrome biologique comprend :

- un sérum à jeûn soit clair, soit légèrement opalescent,

- des lipides totaux : toujours un peu augmentés,

- Cholestérol : augmenté, entre 3 et 10 g.

- Triglycérides augmentés, entre 2 et 10 g. A l'électrophorèse, ils correspondent à la bande des pré- β Lipoprotéïnes et entraînent la formation de l'aspect de "Broad- β " [2], avec la bande des β Lipoprotéïnes.



Au point de vue clinique, il y a peu de signes qui, lorsqu'ils existent, sont apparentés au type II.

Les complications vasculaires sont d'ailleurs identiques.

Le type III se rencontre aux alentours de la cinquantaine et il est induit en partie par les hydrates de carbone.

Le traitement [2, 37] comprendra un régime, avec réduction de l'apport de Cholestérol, de l'alcool et la suppression des sucres simples. Selon les résultats, on ajoutera un agent hypolipémiant.

4. HYPERLIPEMIE DE TYPE IV

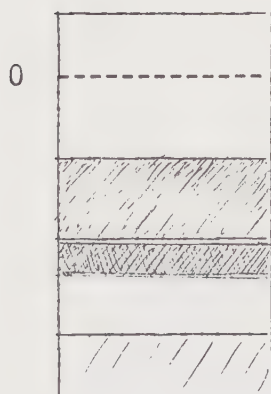
Hyper pré β Lipoprotéïnémie.

Le syndrome biologique comprend :

- un sérum lactescent à jeûn, d'importance moindre que dans le type I,

- des Lipides totaux très augmentés (taux voisin de celui du type I).

Un Cholestérol modérément augmenté.



Des Triglycérides très augmentés, supérieurs à 10 g/l.

Le profil biologique est donc celui du type I.

Mais à l'électrophorèse, les Triglycérides correspondent à la bande des pré β Lipoprotéines et en ultracentrifugation de flottation à la fraction Sf.20.400.

Au point de vue clinique, il existe peu de signes, apparentés au type I. Mais le risque vasculaire est très important.

Ce type est relativement fréquent.

Il est induit par les hydrates de carbone et uniquement par les sucres simples :

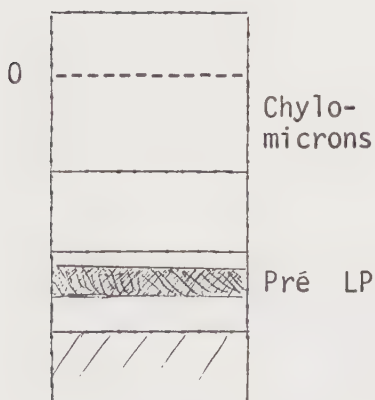
- glucose,
- fructose,
- saccharose.

Le régime suffit en principe au traitement : suppression des sucres simples et de l'alcool [2, 37] .

5. HYPERLIPEMIE DE TYPE V

Hyperchylomicronémie et hyper pré Lipoprotéinémie.

Le syndrome biologique comprend :



- un sérum lactescent à jeûn

- des Lipides totaux augmentés,

Un Cholestérol peu augmenté,

Des Triglycérides très augmentés, qui correspondent à l'électrophorèse, à la "traînée" des Chylomicrons et à la bande des pré β Lipoprotéines.

Au point de vue clinique, les signes sont ceux du type I.

Comme pour le type I, cette maladie est induite par les graisses alimentaires, avec, en plus, les troubles du métabolisme glucidique rencontrés dans le type IV.

C'est une maladie très rare.

Le traitement comprendra donc un régime assez sévère avec réduction de l'apport calorique, très peu de TCL et de sucres simples.

On y ajoutera accessoirement une médication hypolipémiante et, en remplacement des TCL, la quantité équivalente de TCC - TCM.

III - L'HYPERLIPEMIE DE TYPE 1

L'HYPERLIPEMIE DE TYPE I

L'hyperlipémie de type I est une maladie héréditaire, entraînant la présence de sérum lactescent à jeûn, par suite d'une anomalie de l'épuration des Triglycérides exogènes (chylomicrons).

Il s'agit d'une maladie rare, découverte dans l'enfance, et dont le pronostic n'a pas la gravité des autres Hyperlipémies primitives.

Sous traitement, l'Hyperlipémie de type I a une évolution favorable et il n'est jamais question d'atteinte cardiovasculaire.

La maladie a été découverte en 1932 par BÜRGER et GRÜTZ chez un jeune garçon.

En 1939, HOLT et COLL rapportent une observation dont le caractère familial de la maladie est décrit pour la première fois (patient n° 1 de FREDERICKSON).

La même malade est suivie 11 ans plus tard par KNITTLE et AHRENS [49] et présentait un défaut typique de la PHLA.

Les années suivantes, plusieurs cas ont été décrits, mais FREDERICKSON ne sélectionne en tout que 32 cas, beaucoup d'observations correspondant à d'autres Hyperlipémies.

HAVEL et HAVEL & GORDON, en 1957 [49] démontrent chez ces malades le retard d'éclaircissement des chylomicrons sériques et la diminution de la PHLA.

La maladie porte le nom d'Hyper-Triglycéridémie exogène, d'Hyperlipémie essentielle, de maladie de BÜRGER et GRÜTZ.

1. Présentation clinique

Depuis la description du 1er cas par BÜRGER et GRÜTZ, plusieurs observations ont été rapportées, environ une quarantaine.

FREDERICKSON [49] sur cette quarantaine, a sélectionné 32 cas, répartis dans 21 familles.

En France, il faut signaler les travaux de DE GENNES et COLL [51] .

TABLEAU DES SIGNES CLINIQUES DES OBSERVATIONS PUBLIEES

+ : présence
 0 : absence
 - : information insuffisante

Patients	Age	Début Signe	Xanthomes	HM	Douleur abdominale	Pancréatite
1	4		+	+	+	+
2	8		0	+	+	+
3	8		0	+	+	0
4	4		-	+	+	0
5	<1		-	+	+	0
6	<10		0	+	+	0
7	8		0	+	+	0
8	2	Xanthomes systématiques	0	+	+	+
9	1		+	+	+	+
10	17		0	+	+	+
11	1		+	+	+	0
12	<1		+	+	0	0
13	8		0	0	+	+
14	2		+	+	0	0
15	11		+	+	+	0
16	10		0	+	+	+
17	<1		+	+	+	0
18	4		0	0	+	+
19	16		+	+	+	0
20	24		+	+	+	+
21	16		+	+	+	0
22	19		0	+	0	0
23	4		+	+	+	0
24	3		+	+	+	0
25	<1		0	+	-	0
26	9		0	0	+	+
27	33		0	0	0	0
28	28		0	0	0	0
29	1		+	0	0	0
30	4		+	0	0	0
31	34		0	0	+	+
32	22		0	+	+	+
1	7	xanthomes	+	0	+	-
2	31	doul. abdle	+	+	+	+
3	22	System (♀)	+	+	+	-
4	16	doul. abdle	0	0	+	+
5	<1	System	+	0	+	-
Nocton (31)	<1	System	0	+	0	0
1	24	Doul. abdle	+	+	+	+
2	16	System	+	+	+	-
3	19	System	0	0	+	-
Martinez (67)	33	System (♀)	0	0	0	0
Bost (32)	7	Doul. abdle	0	0	+	+
Jedidi (74)	5	System	0	+	+	0

a) Le début (mode de découverte)

L'âge de découverte se situe en général avant l'âge de 10 ans.

Sur 44 observations, en effet, 27 cas sont découverts pendant cette période, dont 8 avant 1 an.

L'observation de NOCTON [31] et l'observation n° 5 de DE GENNES [51] concernent des nouveaux-nés puisque dans les 2 cas, la maladie est découverte à l'âge de 1 mois 1/2.

8 autres cas sont découverts de 10 à 20 ans, 9 autres de 20 à 34 ans.

Le signe d'appel de la maladie - Sur 14 cas considérés, la maladie est découverte à la suite d'une douleur abdominale dans 4 cas.

8 cas sont découverts à l'occasion d'examens systématiques lors de maladies intercurrentes : la prise de sang à jeûn montre la lactescence du sérum et entraîne d'autres explorations.

Dans 2 cas seulement, la maladie se manifeste au début par une poussée de xanthomatose éruptive.

b) Le tableau clinique complet comprend :

- Les crises douloureuses abdominales

Elles ne sont pas spécifiques du type I et appartiennent au Syndrome Hyperlipémique.

Ces crises douloureuses prennent l'allure d'une urgence chirurgicale et sont souvent le signe d'appel de la maladie.

La localisation de la douleur est variable :

- fosse iliaque droite [32]
- hypochondre droit [52]
- épigastre [30]
- généralisée [49]

L'intensité de la douleur est également variable [30] .

La douleur disparaît en quelques jours, évolution sans doute facilitée par le jeûne volontaire.

La douleur semble être provoquée par une augmentation de la Triglycéridémie due à un écart de régime ou à un régime riche en graisse [51] .

L'institution d'un régime sans graisses entraîne par contre, la disparition des crises douloureuses [51].

Mais à quoi correspond exactement cette crise douloureuse ?

Dans certains cas, interventions chirurgicales ou autopsies ont permis de montrer :

- un faux kyste du pancréas avec de nombreux éléments de nécrose de la glande [51 - obs. n° 1] ,
- une pancréatite chronique [51] ,
- une pancréatite localisée à la partie céphalique avec péritonite [32] ; le liquide péritonéal lactescent montre une augmentation des Lipides et surtout des Triglycérides et une augmentation de l'amylase (400 u. K),
- une exsudation de liquide laiteux dans le péritoine [49] .

Dans d'autres cas, les dosages de l'amylasémie permettent de diagnostiquer une pancréatite aiguë :

- obs. n° 2 de DE GENNES [51] : 400 u. S,
- obs. de BOST et COLL [32] : 300 u. K.

Ces crises douloureuses abdominales correspondent donc parfois à de véritables crises de pancréatite aiguë.

Les recherches de CAMERON et COLL [68] effectuées sur un groupe de patients hyperlipémiques ayant des antécédents de pancréatite aiguë et une réponse anormale au test de tolérance lipidique, montrent que les attaques de pancréatite aiguë sont dues à une augmentation de la Triglycéridémie.

Les anomalies lipidiques persistaient d'ailleurs longtemps après les épisodes de pancréatite.

La cessation des crises de pancréatite aiguë à la suite de l'institution d'un régime sans graisse [49, 68] montre bien que l'Hypertriglycéridémie a une grande part de responsabilité dans la survenue de ces crises.

Le mécanisme exact de la pathogénie de la douleur n'est

pas encore élucidé. Plusieurs hypothèses ont été suggérées :

- Dans le cas de la pancréatite, on parle d'embolie graisseuse [49] ,
- HAVEL a émis l'hypothèse de l'hydrolyse des chylomicrons circulants dans les capillaires pancréatiques par la lipase pancréatique. Cette hydrolyse provoquerait de hautes concentrations locales d'acides gras libres qui peuvent entraîner une crise de pancréatite aiguë. [68] .

En dehors de la pancréatite, la douleur abdominale peut être due :

- à la distension aiguë des capsules hépatiques ou spléniques,
- au blocage brutal et temporaire du canal thoracique par les chylomicrons, entraînant une effusion de sérosité [49] .

Les crises douloureuses abdominales sont très fréquentes dans le type I et font pratiquement toujours partie du tableau clinique.

Sur les 32 cas sélectionnés par FREDERICKSON, 24 sujets en avaient présenté ; et chez 12 de ces 24 sujets, la crise abdominale correspondait à une pancréatite aiguë.

Les sujets présentant une hyperlipémie de type I sont donc d'autant plus susceptibles d'avoir des crises douloureuses abdominales que leur régime est riche en graisse et l'intensité de la douleur semble être proportionnelle à la quantité de lipides ingérés.

- Les xanthomes cutanés

Il s'agit d'une xanthomatose éruptive, qui se présente sous la forme de papules jaunâtres, de la taille d'une tête d'épingle, entourées d'une réaction inflammatoire [52, 30] .

Les xanthomes se situent habituellement au niveau des fesses, des coudes, des genoux. Mais ils peuvent s'étendre ailleurs [52] et être présents au niveau des muqueuses [49].

La "poussée" de xanthomatose correspond à une augmentation sévère de l'Hyperlipémie [49] et le régime sans graisse le fait disparaître.

Il peut exister des poussées successives et, à cette occasion, les xanthomes peuvent confluer et former des xanthomes tubéreux chroniques.

Certains cas d'ulcérations ont été observés [52] .

La fréquence de ces xanthomes cutanés est relativement importante. FREDERICKSON, sur ses 32 cas sélectionnés, en retrouve seulement dans 14 cas.

DE GENNES, sur ses 5 observations, en rapporte 3 cas.

Le malade de BOST et COLL [32] n'a jamais présenté de xanthomes, ainsi que le nourisson de l'observation de NOCTON et COLL [31] .

Au point de vue physiopathologique, les xanthomes correspondent à une captation et une "phagocytose" des chylomicrons circulants par les cellules endothéliales, périthéliales et réticulaires du derme [49] . Il existe aussi, dans ces cellules, l'accumulation de Cholestérol et de Phospholipides.

Autour de ces dépôts, se produit une réaction inflammatoire, ce qui produit au total des papules ayant un centre jaunâtre reposant sur une base rougeâtre.

Lorsque la Triglycéridémie diminue, les xanthomes disparaissent, par une libération des Triglycérides et du Cholestérol, qui est progressivement estérifié [49] .

L'apparition de xanthomes correspond à une très forte augmentation de la lipémie, habituellement lorsque les Triglycérides sont supérieurs à 20 grs/litre [49, 51] .

- L'hépatosplénomégalie

Elle est un signe classique de la maladie surtout chez l'enfant [52] .

Elle est, en fait, inconstante et comme dans le cas des xanthomes, elle correspond à une forte augmentation de la lipémie.

Il peut s'agir d'une hépatomégalie simple ou d'une hépatosplénomégalie.

Sur les 32 cas sélectionnés par FREDERICKSON, celui-ci dénombre 24 cas d'hépatomégalie.

DE GENNES [51] note chez un de ses malades, la présence d'une splénomégalie importante, associée à une hépatomégalie lors d'une nouvelle poussée.

Une autre malade présentait une hépatomégalie.

Les 3 autres cas n'ont jamais présenté d'hépatosplénomégalie.

Le malade de JEDIDI [74] présentait une hépatosplénomégalie modérée. Le nourisson présenté par NOCTON et COLL [31]

était porteur d'une hépatosplénomégalie notable.

Quant au malade de BOST et COLL [32], il n'a jamais été noté chez lui d'hépatosplénomégalie.

Cette hépatosplénomégalie régresse facilement sous l'effet du régime.

Il est à signaler d'autre part, qu'il n'existe jamais d'altération de la fonction hépatique, ni d'hypersplénisme.

Il existe seulement une captation et un stockage de chylomicrons par les cellules réticulo-endothéliales du foie et de la rate, ces cellules devenant des cellules spumeuses [49].

- Au niveau de la moelle osseuse :

Il se produit le même phénomène ; à l'occasion d'une augmentation sévère de l'Hypertriglycémie, les résultats des ponctions sternales montrent alors la présence de cellules spumeuses.

La fréquence de ce signe paraît moins importante, sans doute à cause de la non exécution de la ponction sternale.

Les fonctions de la moelle osseuse ne sont pas affectées par la présence des cellules spumeuses.

L'anémie est rare, non caractéristique de la maladie.

Il est à souligner toutefois dans l'observation n° 1 de DE GENNES [51], chez un enfant de 9 ans, l'existence de signes radiologiques à type de lacunes, de raréfaction de la trame, associée à des zones de densification, au niveau des os longs.

Ces lésions restèrent stables les deux années suivantes.

Il existait, à la ponction sternale, une diminution des lignées sanguines, confirmée par biopsie osseuse, et la présence de nombreuses cellules spumeuses.

Le myélogramme effectué chez le nourrisson présenté par NOCTON et COLL [31] montrait la présence de cellules spumeuses et des lignées sanguines normales.

L'enfant observé par JEDIDI [74] ne présentait pas de cellules spumeuses à la fonction, ainsi que l'enfant de l'observation de BOST et COLL [32].

- Le fond d'oeil

Il révèle l'existence d'une lipémie rétinienne lors des fortes poussées d'Hypertriglycéridémie.

Le jeune malade de DE GENNES (obs. n° 5 [51]) présentait une lipémie rétinienne lors d'une poussée d'hyperlipémie à 40 g/litre (lipides totaux).

L'enfant de la Ière observation possédait une lipémie rétinienne typique lors d'une poussée d'hypertriglycéridémie à 37 g/l.

Ce signe se manifeste au fond d'oeil par la couleur rosée des vaisseaux et la perte de leur reflet lumineux par suite de la présence de chylomicrons circulants [52].

En fait, aucun des signes cliniques n'est pathognomonique de la maladie ; leur découverte permet seulement d'orienter le diagnostic qui sera fait par la biologie.

2. Le syndrome biologique

- Le sérum lactescent à jeûn

Ce signe est souvent le signe d'appel [31] à l'occasion d'une affection intercurrente.

Le sang est opaque ; on peut apprécier l'importance de la lactescence par la densité optique [30] .

La simple décantation à 4° C. [49] pendant 18 à 24 heures entraîne la remontée des chylomicrons au sommet du tube, le sérum sous-jacent étant clair [49, 30] .

Ce signe est toujours présent dans la maladie et tous les auteurs le signalent :

- | | |
|--------------------|------|
| - FREDERICKSON | [49] |
| - MARTINEZ et COLL | [67] |
| - NOCTON et COLL | [31] |
| - JEDIDI | [74] |
| - BOST et COLL | [32] |
| - DE GENNES | [51] |

- Le dosage des lipides

Les lipides totaux sont très augmentés en régime libre,

supérieurs à 20 grs/litre et atteignant parfois jusqu'à 100 grs/litre [52].

Cette augmentation de la Lipémie correspond à une forte hypertriglycéridémie qui peut être supérieure à 50 grs/litre.

Le cholestérol est normal ou très peu élevé.

Les HDL et LDL apparaissent toujours proportionnellement diminuées dans le type I [49].

- L'électrophorèse

En régime libre : la majorité des lipoprotéines reste au point d'origine.

Cette bande très augmentée par rapport à la normale correspond aux chylomicrons.

La formule électrophorétique est typique et fait le diagnostic.

- Mesure de la PHLA

Chez l'individu normal, l'injection I.V. d'héparine à faible dose entraîne une augmentation de l'activité lipolytique plasmatique (max. à la 10ème minute).

La PHLA est égale à 0,40 eq. d'acides gras libérés par millilitre et par minute.

Les sujets porteurs d'hyperlipémie de type I n'ont pas, ou peu, de PHLA.

Il est à noter, qu'in vitro, la valeur de la PHLA présente une grande variabilité par rapport au régime [54]. Un régime pauvre en graisse (graisses < 10 grs/24 heures) entraîne une baisse de la PHLA dans le type I et FREDERICKSON recommande une semaine de régime libre avant la mesure de la PHLA [49].

Sur les 32 observations sélectionnées par FREDERICKSON [49], le dosage de la PHLA est bas dans 28 cas.

Dans 3 observations, le dosage n'a pas été fait.

Il reste un cas, le patient n° 9, qui pendant 9 ans, a présenté une PHLA normale, mesurée in vitro, avec de l'Ediol comme substrat.

Il a été découvert ensuite que la PHLA englobait l'activité de la MGH, qui était normale, sur les Monoglycérides présents dans la composition de l'Ediol.

L'activité de la Lipoprotéine Lipase était basse.

Le patient n° 10, soeur du patient n° 9, a toujours présenté une PHLA anormalement basse.

L'activité de la MGH, dans ce cas également, est trouvée normale.

Les travaux de GRETEN et COLL [56] ont d'ailleurs montré que dans le type I, les autres TGL, la DGL, la MGH sont normales.

La patiente de MARTINEZ et COLL [67] présentait une PHLA très basse ($0,056 \mu\text{eq. FFA / ml. / mn.}$).

Les mesures effectuées par DE GENNES sur ses malades ont montré que :

- in vivo, la PHLA existe, surtout si l'on utilise de fortes doses d'héparine,
- in vitro, la PHLA est très abaissée.

L'un des sujets avait une PHLA sensiblement normale, égale à $0,32 \mu\text{eq. FFA / mL. / mn}$ avec un substrat à base d'huile de noix de coco.

Si l'on remplace l'huile de noix de coco par des chylomicrons humains, la PHLA tombe à $0,06 \mu\text{eq. FFA / ml. / MN.}$

Pour HARLAN [47], la PHLA n'est qu'une mesure indirecte de l'activité enzymatique tissulaire.

L'auteur a donc mesuré l'activité lipolytique tissulaire in vitro, à partir de tissu adipeux sous-cutané prélevé par biopsie.

Les sujets normaux ont une activité lipolytique tissulaire égale à $17,8 \mu\text{eq. FFA / gr. / heure.}$

HARLAN effectue la mesure les membres d'une famille dont un membre, porteur de l'Hyperlipémie de type I, était décédé de pancréatite.

Deux collatéraux ont des activités enzymatiques très basses :

$3,7$ et $2,9 \mu\text{eq. FFA / gr. / heure}$

(PHLA plasmatique : $0,12$ et $0,08 \mu\text{eq. FFA / ml. / mn.}$)

Il existe des valeurs intermédiaires chez les parents : 9,6 et 8,6 (PHLA : 0,16 et 0,09) et chez un collatéral : 8,1 (PHLA : 0,15).

En définitive, dans le type I, la diminution sévère de la PHLA est donc un signe toujours présent dans la maladie et un signe pathognomonique.

Ce signe n'existe pas dans les autres Hyperlipémies primitives [49].

- Les autres signes biologiques

- la tolérance anormale au glucose n'est pas habituelle dans le type I. Elle peut suivre une pancréatite (patient n° 32 de FREDERICKSON [49]).
- l'épreuve du repas gras n'est pas utilisée en principe chez un sujet porteur de type I. Mais cet examen est intéressant à pratiquer chez les parents et les collatéraux du sujet hypertriglycéridémique, en vue du dépistage.

3. Le diagnostic

Sur le plan clinique, les signes sont évocateurs et orientent le diagnostic.

Ils ne sont pas pathognomoniques et appartiennent au syndrome hyperlipémique.

Les plus fréquents sont: la douleur abdominale, l'hépatomégalie isolée ou associée à une splénomégalie, la xanthomatose éruptive.

Ces signes, ou un seul d'entre-eux, sont d'autant plus évocateurs qu'ils sont apparus dans l'enfance.

Sur le plan biologique :

- le sérum est très lactescent à jeûn (présence de chylomicrons) ;
- il existe une très forte hyperlipémie supérieure à 20 grs/litre, allant parfois jusqu'à 100 grs/litre qui correspond à une hypertriglycéridémie majeure. Le cholestérol est peu augmenté ;
- le régime dépourvu de graisse entraîne une normalisation du taux des Lipides, la disparition des chylomicrons et sur le plan clinique, la disparition des signes ;

- la formule électrophorétique est typique du type I ;
- la PHLA est effondrée ou nulle.

Ces deux derniers signes biologiques sont considérés comme les deux signes majeurs du diagnostic par FREDERICKSON [49] .

4. Pathogénie

L'hyperlipémie de type I se présente donc essentiellement comme une hyperchylomicronémie d'origine exogène, due à un défaut de l'activité de la Lipoprotéine lipase, défaut qui se transmet de façon héréditaire.

a) L'anomalie génétique

Tous les auteurs qui ont étudié la maladie et les familles dont un membre était porteur de cette hyperlipémie, s'accordent à penser que l'anomalie est génétique et transmise d'une façon récessive, non liée au sexe.

L'enfant qui présente le type I de façon indiscutable avec tous les signes biologiques (et, en particulier, une PHLA presque nulle) et la plupart des signes cliniques, est homozygote à la tare et possède donc dans son capital chromosomique les deux gènes allèles responsables de la maladie [39, 30, 57] .

Les parents possèdent donc chacun un gène porteur de la tare et sont hétérozygotes.

Chez ces sujets, l'extériorisation du trait hétérozygote est variable et souvent déconcertante [39] .

Les signes cliniques sont, en principe, absents et l'on doit rechercher une anomalie sur le plan biologique.

Les épreuves de surcharge en graisses se révèlent anormales, avec un retard de l'éclaircissement du sérum [30] .

L'épreuve a été réalisée en particulier par HARLAN [47] .

La valeur de la PHLA chez ces sujets peut montrer également des anomalies.

HARLAN [47] avec la mesure de la PHLA du tissu adipeux trouve des valeurs intermédiaires, situées entre les valeurs normales et les valeurs pathologiques chez les parents et un collatéral du malade ; deux autres collatéraux sont trouvés porteurs d'une Hyperlipémie de type I.

Dans quelques cas, l'anomalie se présente chez un des parents sous forme d'une Hyperlipémie d'un autre type.

Le père du patient n° 9, du tableau de FREDERICKSON [49] est porteur d'une Hyperlipémie de type V. Le même fait se retrouve dans une observation de DE GENNES [30] et, en outre, dans cette même famille, l'un des frères du propositus présentait une Hyperlipémie de type III, l'autre une Hyperlipémie de type I.

DE GENNES formule l'hypothèse d'une certaine parenté entre les différents Hyperlipémies.

En fait, il est très difficile de détecter les hétérozygotes.

Les résultats des dosages de la PHLA sont variables, parfois diminués, souvent normaux, jamais effondrés [57].

D'autre part, la consanguinité joue un rôle certain dans l'expression de la maladie.

DE GENNES la retrouve dans 7 familles sur 9 [57]. Les parents du propositus étudié par HARLAN [47] sont cousins au 1er degré.

Le même fait se retrouve dans l'observation de JEDIDI [74].

Pour FREDERICKSON, la consanguinité ne paraît pas être un fait évident [49].

En résumé, la maladie est l'expression d'une double dose de la tare chez le sujet atteint, tare transmise par les parents chez qui l'extériorisation de la maladie est des plus variables.

b) L'anomalie métabolique

Sur le plan métabolique, l'expression de la tare génétique se situe au niveau du fonctionnement de la Lipoprotéine Lipase.

En effet :

- l'hypothèse d'une anomalie des chylomicrons du malade se révèle inexacte [49]. Ces chylomicrons sont toujours de bons substrats pour la Lipoprotéine Lipase de sujets normaux ou de tissu adipeux de rat ;

- le défaut des activateurs de la Lipoprotéine Lipase semble exclu. Les apoprotéines activatrices sont présentes dans le sérum des malades [49] et l'addition du plasma d'un témoin normal préhépariné ne corrige pas le trouble [54].
- Il a été suggéré la possibilité d'une réestérification déficiente des acides gras. L'hydrolyse serait normale, mais rendue inefficace par un défaut de l'utilisation des F.F.A. ou des "remnants". Mais dans le type I, les concentrations de F.F.A. sont basses.

En définitive, le fait toujours retrouvé est une PHLA plasmatique toujours étonnamment basse.

Pour GRETEN [62], le défaut d'hydrolyse des Triglycérides est dû à l'absence de la TGL responsable de l'hydrolyse de la première liaison ester.

En effet, l'étude des différents facteurs d'hydrolyse posthépariniques, à l'aide de glycérides marqués chez les malades porteurs d'Hyperlipémie de type I, montre que chez ces sujets, la DGL et la MGH sont normales.

Pour DE GENNES [54], cette explication n'est pas satisfaisante, puisque la PHLA est nulle avec des substrats artificiels contenant des Monoglycérides et Diglycérides, chez certains sujets.

En outre, les études effectuées in vivo, par cet auteur, montrent la présence d'une TGL.

DE GENNES propose 3 hypothèses étant donné que l'addition d'un plasma post-héparine d'un témoin normal répare le déficit :

- soit un déficit partiel quantitatif de la PHLA qui s'extériorise d'autant plus que l'Hyperlipémie est plus forte,
- soit un trouble de la configuration stéréochimique de l'enzyme,
- soit un déficit d'un cofacteur post-héparinique.

L'auteur insiste surtout sur la variabilité de la PHLA suivant le régime : diminution en régime normal, valeurs effondrées en régime riche en graisse, à l'inverse des sujets normaux.

Il suggère, de ce fait, que le déficit de la PHLA n'est que partiel, non extériorisé en régime sans graisse, où les demandes sont minimales, mais apparaissant dans les régimes normaux et riches en graisse où les besoins en Lipoprotéine sont augmentés.

L'existence d'une PHLA plasmatique in vivo, pourrait être due à une suractivation par l'héparine de la TGL hépatique.

5. Tentatives thérapeutiques et résultats

Tous les auteurs sont d'accord sur le fait que le régime sans graisse entraîne la disparition des chylomicrons et la manifestation des signes cliniques (douleurs abdominales, hépatomégalie).

Pour compenser le manque de calories d'origine lipidique, l'apport d'hydrates de carbone est sensiblement majoré.

Depuis quelques années, les auteurs en sont venus à utiliser les graisses à ACC et ACM, soit sous forme d'huile, soit sous forme de poudre.

Chez l'adulte, FREDERICKSON propose un apport de 40 à 60 grs/jour de lipides, avec des graisses à chaîne longue saturées ou non saturées, apport complété par l'adjonction de graisses à chaîne courte et chaîne moyenne [49] .

Un tel régime apporte une nette amélioration du taux des Lipides, mais ne semble pas tout à fait satisfaisant, puisque les Triglycérides restent souvent élevées, entre 10 et 20 g %°.

LOEPER et COLL conseillent [37] :

- soit 20 à 25 grs/jour de TCL (10 % de la ration calorique),
- soit 30 à 40 grs/jour de TCC - TCM, avec une augmentation de l'apport des protides et des hydrates de carbone.

MILLER et HARTMANN [27] rapportent deux cas d'Hyperlipémie de type I, traités avec des TCC - TCM.

Dans le 1er cas, on observe une très nette diminution des Lipides totaux, des Triglycérides et du Cholestérol.

Dans le 2ème cas, la diminution est beaucoup moins marquée qu'avec un régime strictement dépourvu de graisse. L'apport de TCM, assez important, semblait stimuler la formation de pré β LP.

REISSEL et COLL [50] ont suivi l'évolution de deux frères porteurs d'Hyperlipémie de type I.

Le régime lipidique à base de TCC - TCM, avec des TCL en très faible quantité, s'est révélé très efficace. La Triglycéridémie supérieure à 20 grs/litre est retrouvée à des chiffres sensiblement normaux et l'électrophorèse des Lipoprotéines a montré la disparition de la "traînée des chylomicrons".

Le petit malade de JEDIDI [74] a été mis à un régime où les Lipides représentent moins de 30 % des calories totales (< 5 grs/jour) et présente une bonne réponse au traitement.

BOST et COLL [32] établissent également un régime sans graisse, non draconien. Après quelques années de ce régime, ils constatent une diminution remarquable des Lipides totaux, qui porte sur le Cholestérol et les Phospholipides.

Par contre, les Triglycérides sont nettement augmentés. Ces Triglycérides correspondent à l'électrophorèse, à une augmentation des pré β Lipoprotéines, d'origine endogène.

Le nourrisson présenté par NOCTON et COLL [31] est soumis jusqu'à l'âge de 2 ans à un régime sans Lipide, avec augmentation de l'apport glucidique et protidique.

A l'âge de 2 ans, l'enfant est soumis à des épreuves diététiques.

Tout d'abord, un régime pauvre en Lipides (7 %) et comprenant 78 % d'hydrates de carbone.

Puis un régime riche en Lipides (40 %).

Ensuite, un régime très pauvre en Lipides (0,5 %), riche en hydrates de carbone (85 %).

Le dernier régime comprend :

- 40 % de graisses à chaîne courte et chaîne moyenne,
- 45 % d'hydrates de carbone.

Les chylomicrons présents au début disparaissent lors de la 3ème épreuve et ne réapparaissent pas.

Il faut noter cependant, lors de la 3ème épreuve (85 % d'hydrates de carbone) une légère augmentation des Triglycérides.

DE GENNES préconise un apport en Lipides ne dépassant pas 10 à 15 grs/jour, tout en soulignant le fait que le seuil de tolérance aux graisses est différent pour chaque sujet [30] .

L'essai thérapeutique des TCC - TCM pratiqué dans 3 observations sur 5, montre la disparition des chylomicrons, mais des valeurs de Triglycéridémie toujours élevées, manifestation liée à l'augmentation des pré Lipoprotéines, provoquée par l'alimentation riche en hydrate de carbone [51] .

En définitive, le régime strictement dépourvu de graisse est complété en partie par des TCC - TCM et par une augmentation de l'apport en hydrates de carbone.

Il est à signaler l'apparition, lors de ce régime, de Triglycérides d'origine endogène (pré β Lipoprotéines) dont l'hydrolyse semble entravée par le déficit en LPL [30] .

Ces malades sont donc incapables de "stocker".

D'autre part, chez l'enfant, le développement staturo-pondéral se poursuit de manière satisfaisante [32, 74, 51, 31] .

L'évolution à long terme n'est pas bien connue, la plupart des observations publiées étant récente.

La patiente n° 1 du tableau de FREDERICKSON [49] meurt à l'âge de 42 ans, après plusieurs attaques sévères de pancréatite.

L'autopsie effectuée ne montre aucune manifestation exagérée d'athérosclérose et aucune atteinte cardiaque.

La patiente n° 20 meurt à l'âge de 24 ans et l'autopsie ne montre que des anomalies pancréatiques.

Il existe deux cas de mort accidentelle sur les 5 observations de DE GENNES [51] :

- le patient n° 2 meurt à l'âge de 40 ans d'un accident de la circulation,
- la patiente n° 4 à l'âge de 28 ans de cachexie, pancréatite nécrosante et tuberculose massive.

Dans les deux cas, les lésions athéromateuses sont faibles ou inexistantes.

Le pancréas, par contre, présente toujours des lésions majeures.

Il semble que les attaques de pancréatite sont le risque majeur de l'évolution de la maladie.

IV - NOTRE OBSERVATION

NOTRE OBSERVATION

L'enfant Ahmed M....., né le 15 Avril 1972, de parents marocains, cousins germains, est hospitalisé dans le service de réanimation infantile, le 3 Juin 1972, pour avoir présenté un ballonnement abdominal important, accompagné d'un tirage respiratoire et polypnée.

L'enfant n'a aucun antécédent pathologique ; la naissance s'est passée normalement avec Apgar 10/10 et cri immédiat. Il reçoit un allaitement maternel.

A l'entrée dans le service de réanimation, il présente une détresse respiratoire avec une polypnée à 65, un rythme cardiaque à 180, un tirage sous sternal, un battement des ailes du nez, une cyanose de la région péribuccale. Le foie déborde de un travers de doigt.

L'auscultation cardiaque est normale. L'auscultation pulmonaire révèle des râles crépitants dans les deux champs.

Il existe une splénomégalie modérée.

Au point de vue neurologique, l'enfant est gémissant, les réflexes archaïques sont présents, le tonus est diminué.

Le tableau évoque une insuffisance cardiaque, mais l'on constate 3 sortes d'anomalies.

- sur le plan cutané :

Il existe un teint grisâtre qui ne peut être entièrement dû à l'origine raciale. S'y ajoutent des taches orangées en plaques, disséminées sur tout le corps et s'exagérant aux cris.

- sur le plan muqueux :

Les lèvres et la langue sont orangées.

- sur le plan sanguin, surtout, la ponction du sinus ramène un sang lactescent, de coloration presque grenadine.

Cet aspect fait évoquer une Hyperlipémie.

Devant l'existence d'une anémie très importante, à 1 600 000 de globules rouges, il est décidé de pratiquer une

exanguino-transfusion, afin de supprimer cette surcharge lipidique, de redonner à l'enfant une masse globulaire normale et surtout, de combattre l'atteinte cérébrale anoxique.

Au décours de l'exanguino-transfusion, la détresse respiratoire et l'insuffisance cardiaque disparaissent.

Et, dès le lendemain, l'enfant est soumis à un régime sans graisse, à base de Protides et de Glucides.

Sur le plan biologique, l'Hyperlipémie a été très difficile à doser, mais elle était considérable, supérieure à 200 g/l.

Les dosages effectués après l'exanguino-transfusion, montrent une baisse progressive des Lipides totaux, qui passent de 40 à 20, puis 10 grs/litre.

Les autres examens biologiques (ponction sternale, électrophorèse des Protides, B.E.S., amylasémie, calcémie, Glycémie, bilan d'hémostase, équilibre acido-basique) étaient normaux.

Le tableau de détresse respiratoire et d'insuffisance cardiaque présenté par l'enfant était donc dû à la présence de cette Hyperlipémie très importante.

L'enfant est transféré dans le service de médecine infantile A, le 9 Juin 1972 pour des explorations complémentaires.

A l'entrée dans le service de médecine infantile A., l'enfant pèse 4,850 kgs.

Sa température est normale, la couleur de sa peau également.

L'auscultation pulmonaire et cardiaque sont normales.

Mais il existe une hépatosplénomégalie majeure.

L'enfant est porteur d'une Hyperlipémie de type I.

Les lipides totaux au départ étaient très augmentés (200g/litre) avec sérum très lactescent et prédominance de Triglycérides. Le Cholestérol est modérément augmenté.

Le lipidogramme montre une majorité de β LP (95 %) et présence de chylomicrons.

Le diagnostic est confirmé par l'institution d'un régime sans graisse, qui entraîne une disparition des chylomicrons, alors que la réintroduction de graisses dans l'alimentation entraîne une augmentation des lipides totaux et la réapparition des chylomicrons.

Les autres examens biologiques ne montrent pas d'anomalie.

L'amylasémie est normale (56 u. S., puis 93 u. S.).

L'enfant n'a pas présenté d'anémie.

L'enfant présente donc une Hyperlipémie de type I, confirmée par la réponse positive au régime dépourvu de graisse.

Il a donc été effectué un dosage de la PHLA qui, dans cette maladie, est toujours abaissée ou nulle, de façon pathognomonique.

Le dosage de la PHLA est effectué par la méthode aux isotopes, méthode déjà utilisée par SCHOLTZ et COLL [58].

- Méthode

On étudie l'hydrolyse de Triglycérides marqués (Tristéarine ^{14}C) par le plasma pré et post-héparine de témoins et du malade.

Des prélèvements sont effectués à des temps déterminés et les produits d'hydrolyse sont déposés sur une plaque chromatographique. L'hydrolyse est bloquée simultanément.

La chromatographie est réalisée dans un mélange spécial et la révélation se fait à l'iode ou par autoradiographie.

On effectue le recueil des taches chromatographiques, qui sont introduites dans des flacons à scintillation.

A partir de la feuille de comptage, on établit le rapport :
Produit d'hydrolyse / Produits initiaux x 100.

Le pourcentage ainsi obtenu donne une notion de l'activité de la Lipoprotéine Lipase.

- Résultats

Chez le sujet normal, à partir du plasma pré-hépariné, on n'observe aucune hydrolyse.

Avec du plasma post-hépariné, on observe que 10 à 20 % des Triglycérides radio-actifs sont hydrolysés / ml. / heure.

Chez l'enfant Ahmed M....., les dosages effectués sur plasma pré-hépariné et post-hépariné sont identiques.

Les Triglycérides radio-actifs ne sont absolument pas hydrolysés et la PHLA est donc nulle.

L'enquête familiale révèle que les parents sont cousins germains.

Les dosages biologiques effectués chez eux ne montrent aucune anomalie.

Les valeurs des lipides totaux, des Triglycérides, du Cholestérol, sont normales.

L'interrogatoire des parents sur les autres membres de la famille qui résident au Maroc, ne révèle aucune manifestation pathologique suspecte ; et, surtout, il n'existe aucun décès d'enfant en bas âge.

L'EVOLUTION

1. L'enfant est hospitalisé jusqu'au 28 Août 1972.

Au cours de cette période, il est à noter la survenue d'une diarrhée infectieuse, en Juillet 1972 et d'une otite compliquée d'infection à pyocyanique en Août 1972.

L'examen clinique ne montre jamais de xanthome. La peau est normale.

La splénomégalie régresse dès le début de l'hospitalisation et ne sera pas retrouvée.

Le foie est toujours un peu augmenté et déborde le revers costal d'un travers de doigt.

La croissance pondérale est satisfaisante.

L'enfant pèse 6,010 kgs en Août 1972 au moment où il quitte le service pour être repris par les parents.

2. Par la suite, l'enfant est vu en consultation externe régulièrement.

Chaque fois, il subit un lipidogramme et un dosage des différentes fractions lipidiques, en fonction desquels le régime est ajusté.

L'enfant va bien cliniquement. L'examen ne montre rien de particulier.

La rate est rarement perçue.

Par contre, le foie est trouvé modérément augmenté à plusieurs reprises, débordant le revers costal d'un travers de doigt.

La croissance staturo-pondérale est satisfaisante.

En janvier 1973 (8 mois), l'enfant pèse 9,200 kgs et mesure 73 cm ; à l'âge de 2 ans, il pèse 12,600 kgs et mesure 91 cm.

L'évolution de la maladie est, en fait, indissociable du traitement et sera évoquée de façon plus complète au cours de ce chapitre.

LE TRAITEMENT

1. Principe

Le fait de supprimer tout apport lipidique dans l'alimentation entraîne, par définition, la disparition des signes biologiques et la régression des signes cliniques.

L'enfant sera donc soumis à un tel régime dans un premier temps.

Puis on introduira progressivement dans le régime des graisses à chaînes courte et moyenne (Liprocil et Tricéryl (1)) pour compenser, en partie, le déséquilibre de la ration, très riche en hydrates de carbone.

Les TCC - TCM passent directement dans la veine porte et le foie après leur absorption intestinale et ne provoquent pas d'hyperchylomicronémie.

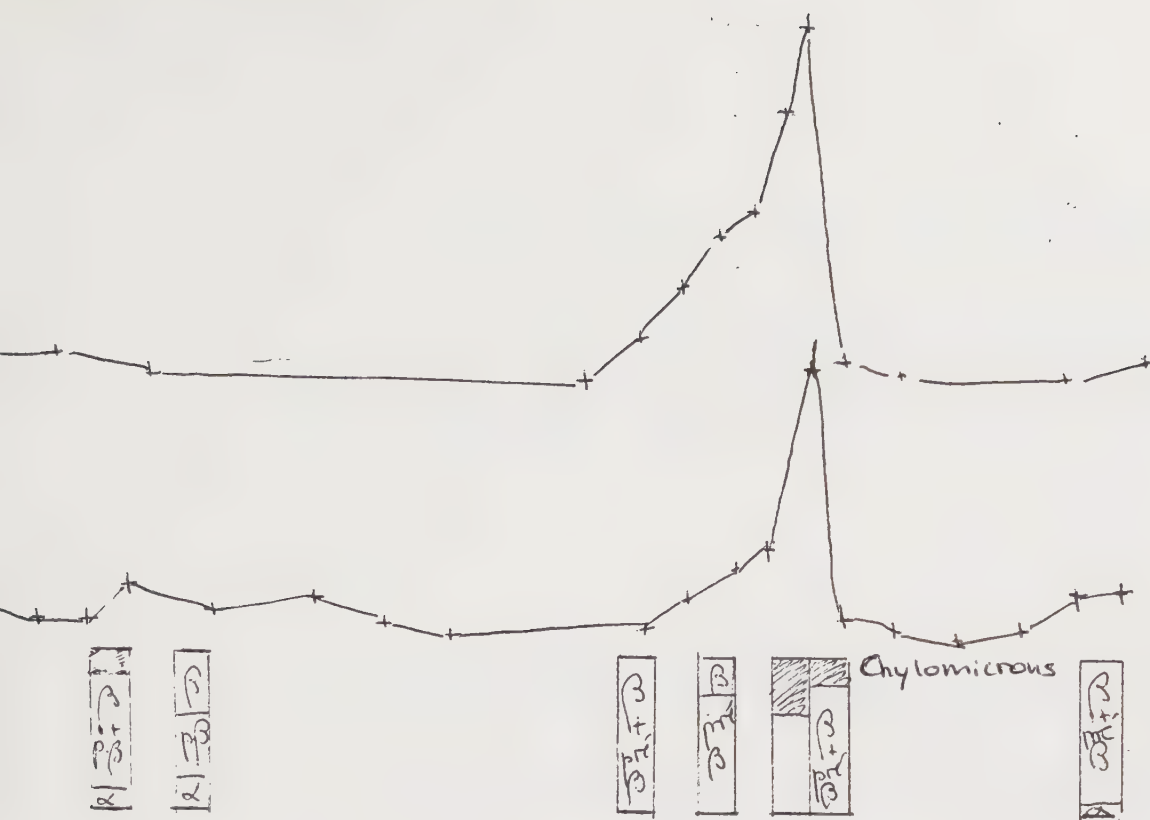
Le Liprocil a surtout été utilisé. Il s'agit d'une préparation liquide lipidique qui renferme :

- 67 % de TCC - TCM : acides gras de C_6 à C_{12} avec une majorité d'acides gras en C_8 (57 % des ACC - ACM).
- 30 % d'huile de pépins de raisins :
 - . acide linoléique : 72 %
 - acides gras indispensables
 - . acide oléique : 16 %.
- 2 % d'huile de germes de blé (vitamine E),
- 1 % de lécithine de soja.

Le Tricéryl est une préparation lactée sucrée, renfermant 9 grs de lipides, 3,5 grs de protides, 3 grs de lipides pour 100 ml. de préparation.

Il existera toujours un apport majoré d'hydrates de carbone, le seuil de tolérance des lipides ne permettant pas un gros apport de TCC - TCM, qui se manifeste par une réapparition de l'hypertriglycémie et des chylomicrons.

(1) Laboratoires SOPHARGA.



Chylomicrons

TCL TCL TCM

 ↓

 TCM

1973

1974.

L'enfant reste hospitalisé 3 mois environ du 9 Juin 1972 au 28 Août 1972.

Il est alors décidé de le rendre à ses parents, pour lui conserver une vie normale et familiale, tout en sachant que le régime, assez bien suivi dans l'ensemble à domicile, ne sera pas aussi strict et aussi efficace qu'il l'eût été lors d'une hospitalisation prolongée.

2. Méthodes

- La suppression des graisses de l'alimentation entraîne la disparition des chylomicrons, la chute des lipides totaux (7 à 10 g/l), du cholestérol (1,5 g/l.) et des Triglycérides (1,25 g/l;).

Le régime est normocalorique (110 cal./kg/24 heures) et obligatoirement hyperglucidique (70 à 80 %).

On observe une augmentation des pré β Lipoprotéines.

- A partir du 5 Juillet (3 mois), on introduit dans l'alimentation les TCC - TCM.

Le régime est toujours normocalorique (100 cal./kg/24 heures) et hyperglucidique.

Les TCC - TCM représentent 5 % de la ration calorique.

Il n'y a pas de changement du lipidogramme :

- absence de chylomicrons
- augmentation des pré β Lipoprotéines.

- La proportion de Liprocil est augmentée à 9 % puis 17 % de la ration calorique.

Celle-ci est à la limite supérieure de la ration normale (110 cal./kg/24 heures).

L'augmentation des TCC - TCM entraîne l'augmentation des lipides totaux (12 grs/litre) et des Triglycérides (7grs/litre), avec la réapparition des chylomicrons au lipidogramme et la diminution des pré β Lipoprotéines.

Les TCC - TCM sont diminués : 8 %, puis 4 % de la ration calorique.

- Il a été pratiqué une analyse des différentes fractions lipoprotéiques et des acides gras constitutifs.

Il n'existe pas de différence significative dans la composition des lipoprotéines, quel que soit l'apport lipidique.

La teneur et la qualité des acides gras au niveau du plasma, des globules rouges et des fractions lipoprotéiques sont identiques à celles retrouvées chez le sujet normal [57] :

Acides gras	8	10	12	14	16	16:1	18:0	18:1	18:2
Acides gras des lipides alimentaires	31	49	6	-	4	-	3	7	-
Acides gras plasmatiques	-	-	-	1	44	4	7	18	26
Acides gras des Hématies	-	-	-	2	51	6	4	23	14
Acides gras des VLDL plasmatiques	-	-	-	2	42	6	8	30	12
Acides gras du plasma normal (enfant de 11 mois)	-	-	-	2	42	5	5	30	16

Composition en acides gras des Lipides du sang circulant comparés à ceux des lipides alimentaires (en %).

L'enfant quitte le service le 28 Août 1972, avec un régime de 690 calories, comprenant :

- 47,2 grs de protides,
- 3,0 grs de Liprocil (4 %)
- 119 grs de glucides (70 %).

- Les régimes institués ensuite à chaque consultation, semblent être bien suivis par la famille.

L'enfant est hospitalisé quelques jours, en Novembre 72, pour des examens et l'on ne note rien de particulier.

Jusqu'en Janvier 1973 (8 mois), le Liprocil entre pour 4 % dans la ration calorique.

Les Lipides totaux sont à 7 grs, les Triglycérides aux alentours de 2,5 grs.

Les Chylomicrons sont absents du lipidogramme, les β et pré β Lipoprotéines forment souvent un bloc (70 %).

- Le 24 Janvier, le Liprocil est remplacé par des TCL (huile d'olive), à raison de 17 % de la ration calorique.

La Lipémie atteint 9,5 grs avec 6 grs de Triglycérides. Les chylomicrons réapparaissent, les β et pré β Lipoprotéines forment 85 % du lipidogramme.

Les TCL seront réduits puis arrêtés aux consultations suivantes, avec un retour des différentes valeurs à la normale.

- En Mars 1974, à l'âge de 23 mois, la proportion de Liprocil est progressivement augmentée de 17 % à 26 %, puis 37 % de la ration calorique (40 grs/jour pour 960 calories).

La Lipémie augmente à 30 grs/litre puis 42 grs/litre, ainsi que les Triglycérides (35 grs/litre).

Les chylomicrons apparaissent en grande quantité sur le lipidogramme avec un bloc β et pré β et la disparition des Lipoprotéines.

Aux consultations suivantes, le Liprocil est diminué à 22, puis 12 % de la ration.

- Aux mois d'Octobre - Novembre 1974, (2 ans 1/2), l'enfant est soumis à un régime de 1 150 calories, avec
 - 24 grs de Liprocil (18 %)
 - 175 grs de glucides (60 %)
 - 59 grs de protides.

Les chylomicrons sont absents du lipidogramme, les β Lipoprotéines varient de 60 à 70 %, les pré β Lipoprotéines de 20 à 25 %, les α Lipoprotéines de 5 à 15 %.

3. Résultats

- Sur le plan somatique

L'enfant n'a présenté aucun signe clinique particulier lors des consultations.

La croissance pondérale est normale, la croissance staturale est même légèrement supérieure à la moyenne.

Au point de vue somatique, les résultats sont donc entièrement satisfaisants.

- Sur le plan psychique

Le développement psychique a toujours été excellent.

- Sur le plan biochimique

Par contre, les résultats ne sont pas entièrement satisfaisants et il est nécessaire de réajuster périodiquement le régime en fonction du taux des Lipides et des Triglycérides et du lipidogramme.

Il existe un seuil de tolérance des Lipides qui ne permet qu'un apport lipidique modéré et une progression par tâtonnement quant à la proportion administrée en fonction de l'âge.

D'autre part, il existe toujours un apport hyperglucidique dans le régime pour compenser l'insuffisance en calories due à la restriction des Lipides.

Cette augmentation des Hydrates de Carbone entraîne, sur le plan biologique, un accroissement des pré β Lipoprotéines, transformant la formule électrophorétique en pseudo-type IV.

Il convient donc de surveiller périodiquement l'enfant :

- Sur le plan biologique, pour obtenir un équilibre des valeurs lipidiques et du lipidogramme en fonction du régime,
- Sur le plan clinique, pour déceler une éventuelle complication cardiovasculaire due à la modification de la formule électrophorétique.

V - COMMENTAIRES

V - COMMENTAIRES

Il s'agit indiscutablement d'une Hyperlipémie de type I dont la Chylomicronémie massive répond très bien au régime dépourvu de graisse.

Le lipidogramme montre la présence de Chylomicrons et une augmentation des Lipoprotéines.

La mesure de la PHLA est nulle.

La maladie est découverte dans l'enfance, comme pour la plupart des observations.

Le mode de découverte présente deux caractéristiques originales :

- l'âge de début : il n'existe que deux observations découvertes à cet âge (1 mois 1/2) [51, 31] .
- le signe d'appel : jamais encore décrit comme la littérature : un tableau de détresse respiratoire et d'insuffisance cardiaque due à la présence de la Chylomicronémie massive (200 grs de Lipides totaux/litre).

La consanguinité existe et la maladie est familiale, bien qu'aucun signe pathologique ne soit relevé chez les parents. Le fait est d'ailleurs souligné par beaucoup d'auteurs [49, 32, 31, 57, 51] .

L'enfant n'a jamais présenté de douleur abdominale et les dosages de l'Amylasémie se sont révélés normaux.

Il a présenté, au début de la maladie, une hépatosplénomégalie notable qui a régressé par la suite.

Il n'a jamais été noté de véritable poussée de xanthomatose éruptive, simplement quelques taches orangées sur tout le corps, toujours au début de la maladie.

Au cours de l'évolution on ne note aucun signe clinique particulier, la croissance staturo-pondérale est normale, l'enfant va bien.

Les signes biologiques montrent une augmentation des pré β Lipoprotéines sous l'influence du régime hyperglucidique.

Les Lipides doivent être maintenus à un pourcentage relativement faible, toute augmentation exagérée entraîne un dépassement du seuil de tolérance lipidique. Ce seuil semble d'ailleurs augmenter progressivement avec l'âge.

L'analyse des Lipides circulants montre que l'utilisation des TCC - TCM ne modifie pas la nature des acides gras des Lipides circulants.

Au point de vue du pronostic, il faut souligner deux faits :

- soumis à un tel régime, l'enfant sera probablement soustrait aux complications habituelles de l'Hyperlipémie de type I :
 - . douleur abdominale,
 - . pancréatite,
 - . HSM,
 - . xanthomatose.

Il ne présentera donc plus aucun risque relatif à l'Hyperlipémie de type I.

- par contre, il se crée une autre Hyperlipémie, d'origine endogène provoquée par le régime Hyperglucidique et l'on connaît les risques athérogènes de ce type d'Hyperlipémie.

C O N C L U S I O N S

Notre observation est donc celle d'un nouveau-né présentant une hyperlipémie de type 1.

Cette maladie est génétique et se transmet de façon récessive non liée au sexe. Le malade est homozygote à la tare. Les parents sont donc hétérozygotes, souvent consanguins, mais chez eux, l'extériorisation de la maladie est variable. La tare correspond à une absence d'activité de la lipoprotéine-lipase, entraînant la présence d'une hyperchylomicronémie à jeûn.

Nous avons donc rappelé tout d'abord la structure des lipides et en particulier celle des lipides sanguins (lipoprotéines). L'évocation du métabolisme des Triglycérides nous a amenés à considérer le rôle de la LPL, et nous a permis d'individualiser le métabolisme des TCC-TCM dont l'absorption en fait un matériel de choix pour le traitement de la maladie.

Nous avons ensuite exposé brièvement la classification des hyperlipémies primitives, d'après FREDERICKSON. Il existe cinq types d'hyperlipémies primitives individualisées par la migration des différentes lipoprotéines en électrophorèse sur papier.

La revue des cas publiés nous a permis d'explorer le tableau de la maladie. C'est une maladie de l'enfant, découverte en général avant dix ans. Le signe d'appel est variable, parfois il s'agit d'une découverte systématique. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques de la maladie. Par ordre de fréquence, nous avons trouvé : les crises douloureuses abdominales, correspondant dans certains cas à de véritables pancréatites aiguës, l'hépatosplénomégalie, la xanthomatose éruptive.

Le tableau biologique est par contre typique : sérum lactéscent à jeûn, hyperlipémie majeure et hypertriglycéridémie, hyperchylomicronémie à l'électrophorèse.

Le diagnostic s'effectue en outre à l'aide :

- de la mesure de l'activité lipolytique post-héparinique de la LPL (PHLA) nulle ou effondrée,

- du régime sans graisse, qui entraîne un retour à la normale des valeurs biologiques et la disparition des signes cliniques.

Les auteurs préconisent au point de vue thérapeutique le régime sans graisse, associé à l'utilisation des TCC-TCM comme lipides de remplacement. Les résultats sont bons, et il n'existe pas de risque cardiovasculaire dans l'évolution.

Nous avons montré que l'observation de l'enfant Ahmed M..., présente au point de vue clinique quelques particularités par rapport aux cas déjà publiés. La biologie est par contre en accord avec celle des observations antérieures. Au cours de l'évolution, nous avons assisté à une normalisation des signes cliniques et biologiques sous l'influence du régime sans graisse. Les TCC-TCM ont été ensuite introduits dans l'alimentation, à dose faible et progressivement croissante, car il existe un seuil de tolérance qui augmente avec l'âge. Le régime est normocalorique, et les résultats se sont révélés excellents quant à la croissance staturopondérale et le développement psychique.

Mais le maintien de cette ration normocalorique a nécessité une augmentation de l'apport glucidique qui se manifeste à l'électrophorèse par un accroissement des pré β lipoprotéines, et donc l'apparition d'une hypertiglycémie d'origine endogène.

La surveillance clinique et biologique de l'enfant est donc indispensable en vue du réajustement permanent du régime en fonction des résultats biologiques, car l'on connaît les risques cardiovasculaires de l'hypertriglycémie endogène.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - Biochimie Médicale - Tome 2 - POLONOVSKI.
- 2 - Les Hyperlipémies - Médicorama - Mai / Juin 1971.
- 3 - Liprocil - Tricéryl - Documentation éditée par les Laboratoires SOPHARGA
- 4 - G. CLEMENT
Contribution à l'étude de l'absorption intestinale et de l'utilisation par l'organisme des acides gras à chaîne courte et à chaîne moyenne.
Cahiers de nutrition et de diététique - Volume 4 - Suppl. au n° 2.
1969 - 29-40.
- 5 - P. METAIS et A. BACH
Métabolisme et utilisation diététique des graisses à ACM et ACC.
Cahiers de nutrition et de diététique - Volume 4 - Suppl. n° 2.
1969 - 41 - 45.
- 6 - M. DEMOLE
Emploi des Triglycérides à chaîne moyenne en Gastroentérologie.
La Presse médicale (25 Septembre 71) - 79 - n° 40.
- 7 - P. METAIS et A. BACH
Les acides gras à chaîne courte ou moyenne - leur rôle et leur intérêt en diététique.
L'information diététique - Juillet/Septembre 69 - 1 - 6.
- 8 - B. GUYGRAND et H. BOUR
Intérêt des TCM en diététique clinique.
Bull. académie nationale de Médecine - 1970 - 154 - n° 11-12.
- 9 - B. GUYGRAND, M. TUTIN, G. DORF, H. BOUR
Intérêt des TCM dans la diététique des Malabsorptions des graisses.
Entretiens de Bichat - 1968 - Thérapeutique - 71-74.
- 10 - R.W. HARKINS, H.P. SARETT
Medium chain Triglycérides.
JAMA - Janvier 68 - Volume 203 - n° 4 - 110-112.
- 11 - B. ROTHFELD
Absorption of medium chain Triglycérides.
Topics in Medicinal Chemistry - Vol. 4 - Absorption Phenomena
241-252.

12 - S.A. HASHIM

MCT - Clinical and métabolic aspects.

Journal of the american Dietetic Association - 51 - n° 3 Septembre 67 - 221-227.

13 - J. REY

Physiopathology of FAT - Digestion and Digestion.

Revue européenne d'études cliniques et biologiques. 1970 - XV - 255-257.

14 - K. ISSELBACHER

Biochemical aspect of lipid malabsorption.

Federation Proceedings - Septembre/Octobre 67 - 26 - n° 5 - 1420-1425.

15 - M.J. GREENBERGER - T.G. SKILLMAN

Médium chain Triglycérides - Physiologic consideration and clinical implications.

The new England journal of Medecine - Mai 1969 - 280 - N° 19 - 1045-1053.

16 - B. BUYGRAND et H. BOUR

Les TCM, un nouveau traitement des malabsorptions des graisses.

La Revue du Praticien - 21 Février 70 - 829-848.

17 - A. BACH - P. METAIS

Graisses à chaînes courtes et moyennes : aspects physiologiques, biochimiques, nutritionnels et thérapeutiques.

Annales de la nutrition et de l'alimentation - 1970 - 24-75-144.

18 - A. GAJDOS

Données physiologiques et biochimiques concernant la Lipémie et la Cholestérolémie.

La vie médicale - Avril 1965 - 535-540.

19 - E. LOIZEAU

Les TCM et leurs indications.

Médecine et Hygiène - 1969 - 27 (856) - 92.

20 - Triglycérides

Médecine mondiale - n° 122 - Mars 73 - 89-90.

21 - B. GUYGRAND - H. BOUR

Etudes des acides gras libres et des Triglycérides au cours de la Glycorégulation.

Revue du Praticien - 25 Octobre 68 - 4067-4082.

- 22 - D. KRITCHEVSKI - S.A. TEPPER
Influence of Medium chain Triglyceride on Cholesterol metabolism in Rats.
T. Nutrition - 1965 - 86 - 67-72.
- 23 - J. LEDERER, LAMBERT, HENQUIN, POTTIER, ARNOULD, BETTENDORF
Influence des TCM sur la tolérance au glucose et à la production d'insuline chez le rat.
Le Diabète - Octobre-Novembre-Décembre 72 - 201-207.
- 24 - TAMIR, GRANT, FOSBROOKE, SEGALL, LLOYD
Effects of a single oral load of MCT on serum lipid and insulin levels in man.
J. Of lipid research. Vol. 9 - 1968 - 661-666.
- 25 - J.R. SENIOR
The place of MCT.
The american journal of the medical sciences - Vol. 257-2 Février 69 - 75-80.
- 26 - A. BACH, M. BIETH, P. METAIS
La cétogenèse induite par l'ingestion de Triglycérides à ACL, ACM ou ACC chez le rat in vivo.
Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie - 1971.
Société de Biologie de Strasbourg - 20 Novembre 71 - 2183-2187.
- 27 - G. MILLER - G. HARTMANN
Hyperlipémie primaire et son traitement par les graisses à chaînes moyennes.
Médecine et Hygiène - Janvier 68 - n° 902 - 107-108.
- 28 - D.S. FREDERICKSON - R.I. LEVY - R.S. LEES
Fat transport in Lipoproteins. An integrated Approach to mechanisms and Disorders.
The new england journal of Medicine (Janvier 1967) - 276.
- 29 - D.S. FREDERICKSON - R.S. LEES
A system for Thenotyping hyperlipoproteinemia.
Circulation - March 65 - XXXI, 3.
- 30 - JJ. MENAGE et J.L. DE GENNES
Hyperlipémie de type I.
Médecine infantile - 1971 - 78 (2) - 93 - 101.

- 31 - F. NOCTON, C. GENTIL, P. LAUDAT, J. REY, D. ALAGILLE
Hyperlipémie essentielle chez un nourrisson de 6 semaines. Etude diététique.
Journées parisiennes de Pédiatrie - 1966 - 131-140.
- 32 - M. BOST, P. GROSLAMBERT, P. RAMBAUD, A. JOANNARD
Hyperchylomicronémie exogène dépendante des graisses chez un enfant.
Lyon - Méditerranée Médical - Avril 72 - VIII - 21 - 1001-1011.
- 33 - J. WEILL
Troubles du métabolisme des lipides chez l'enfant.
Cahiers du collège de médecine - 1968 - 9 - 75-82.
- 34 - J.L. DE GENNES
Les Hyperlipémies héréditaires. Rein et Foie, Maladies de la Nutrition - Juin 66 - 9 - 365-379.
- 35 - M. ETIENNE
Les Hyperlipémies de l'enfant.
Cahiers du collège de médecine - 1965 - 6 - n° 1 - 3-12.
- 36 - G.L. DE GENNES
Les Hyperlipémies familiales.
La vie médicale - Avril 65 - 541-564.
- 37 - G. LOEPER, J. ROUFFY, Mlle J. LOEPER
Thérapeutique actuelle des hyperlipémies héréditaires.
Progrès médical - 1971 - 99 - 299-304.
- 38 - B. GUY-GRAND, J. DUCHIER, G. DORF, H. BOUR
Classification des Hyperlipémies.
La Revue du Praticien - 21 Février 70.
- 39 - J.L. DE GENNES
Génétique des hyperlipémies primitives de l'enfant.
Médecine infantile - 1971-72 (2) - 93-101.
- 40 - G. TURPIN, J.L. DE GENNES
Place des autres hyperlipémies idiopathiques dans l'enfance et l'adolescence.
Médecine infantile - 1971 78 (2) - 121-127.
- 41 - P.T. KNO, D.R. BASSET
Primary hyperlipemias and their management.
Annals of internal medicine - Oct. 63 - 59, 14, 495-507.

- 42 - A. LEMAIRE
Les hyperlipémies.
La presse médicale - 4 Juillet 70 - 78-33.
- 43 - R. CRISTOL
Les hyperlipémies induites par les hydrates de carbone.
La vie médicale - Janvier 68 - 61-70.
- 44 - J.C. PALUS
Les hyperlipémies - signes et traitement.
Revue de médecine de Toulouse - 1967 - S.III - 977-988.
- 45 - M. CLOAREC
Hypercholestérolémie, hyperlipémie et athérosclérose.
La vie médicale - Avril 1965 - 589-610.
- 46 - L. KUCEROVA, A. STORK, E. FABIAN
A clinical and experimental study of idiopathic hyperlipaemia.
Acta universitatis carolinae medica - 1965 - 11 - N° 2 - 3 - 153-179.
- 47 - W.R. HARLAN, P.S. WINESETT, A.G. WASSERMAN
Tissue lipoprotein lipase in normal individuals and in individuals with exogenous hypertriglyceridemia and the relation-ship of this enzyme to assimilation of fat.
Journal of clinical investigation - 1967 46 - 2 - 239-247.
- 48 - J.K. LLOYD
Lipoprotein deficiency states.
Archives of Disease in Childhood - 1968 43 - 393-402.
- 49 - D.S. FREDERICKSON and R.I. LEVY
Familial hyperlipoproteinemia.
The metabolic basis of inherited Disease (Stambury, Wingarden, Frederickson). Chapter 28 - 545-564.
- 50 - REISSELL, MANDELLA, POON-KING, HATCH, HAGOPIAN
Treatment of hypertriglyceridemia. Low fat diet plus medium chain triglyceride in the fat induced type (2 cases).
- 51 - DE GENNES, MENAGE, TRUFFERT
Hyperglyceridémie exogène essentielle de type I.
Nouvelle Presse Médicale - 1er Juillet 72 - 1-27 - 1835-1840.
- 52 - J.L. BEAUMONT, SWYNGHEDANW
L'Hyperlipémie essentielle.
Cahiers du collège de Médecine - 1963 - 4 - n° 1 - 31-38.

- 53 - R. WOLFF, JJ. BRIGNON, M. SCHEMBERG
 Mesure de l'activité lipoprotéine lipasique et du pouvoir inhibiteur de la clarification d'un plasma sanguin.
 Annales de Biologie clinique - 1962 - 20 - 957-63.
- 54 - J.L. DE GENNES - J.J. MENAGE - J. TRUFFERT
 Etude d'un trouble inhabituel de l'activité lipoprotéine lipase post-héparinique chez un enfant présentant une hyperglycérémie dépendante des graisses.
 Pathologie - Biologie - Mai 1973 - 497-504.
- 55 - G. STEINER
 Lipoprotein Lipase in fat - induced hyperlipemia.
 The new england journal of medicine - July 1968 - 279 - 270-74.
- 56 - H. GRETEN, R.I. LEVY, D.S. FREDERICKSON
 Evidence for separate monoglyceride hydrolase and triglyceride lipase in post-heparin human plasma.
 Journal of lipid research - 1969 - 10 - 326-330.
- 57 - Xème Symposium ouest-européen de Chimie clinique - Strasbourg
 15-18 Avril 1973.
 Annales de Biologie clinique - 1973 - 31 (2).
- 58 - M.C. SCHOLTZ, A.S. GARFINKEL, RJ. HEREBOTTER, J.E. STEWART
 A rapid assay for lipoprotein lipase.
 Journal of lipid research - 1970 - 11 - 68-69.
- 59 - RC. BOZIAN, WK. SCHUBERT
 The physiological significance of LPL in hypertriglycérémie : enzymic and kinetic studies in a kindred with familial hyperchylomicronemia.
 Journal lab. clin. med. - 70 - 1027-1967.
- 60 - H. GRETEN - W. BROWN - D. STEINBERG
 Evidence for hepatic origin of a purified plasma triglycérine Lipase.
 9ème congrès international de Biochimie - Stockholm (1973).
- 61 - M. HAMOSH, R. SCOW
 Lingual Lipase : a new digestive enzyme.
 9ème congrès international de Biochimie - Stockholm - 1973.
- 62 - H. GRETEN
 Enzymatic degradation of plasma lipoproteins.
 Exposés annuels de Biochimie médicale - 1972.
- 63 - G. HUBSCHER
 Glycérine matabolism : Lipid metabolism.

64 - J.C. FRUCHART

Etude de l'épuration des Triglycérides chez l'animal et chez l'homme.
Thèse pour l'obtention du Doctprat de Biologie Humaine. Lille - 1974.

65 - P. DAVIES, D.S. ROBINSON

Stability of clearing factor lipase in rat adipase tissue.
The biochemical journal - 136 - Octobre 73 - 437-9.

66 - JP. BUCHET, H. ROELS, R. LANWERY, FURTHER

Characterization of mono and diglyceride lipases in rat tissues.
Life sciences - 14 - Janvier 74 - 371-85.

67 - L.R. MARTINEZ, V.A. DEGENNARO, EJ. VELOSO

A quiet type I hyperlipidemia in pregnancy.
Acta obstetrica gynecologie scandinavica - 52 - 1973 - 391-3.

68 - J.L. CAMERON, D.M. CAPUZZI, G.D. ZUIDEMA, S. MARGOLIS

Acute pancreatitis with hyperlipemia, evidence for a persistent defect in lipid metabolism.
American journal of medicine - 56 - Avril 74 - 482-7.

69 - J.E. STEWART, MC. SCHOTZ

Release of LPL activity from isolated fat cells. Effect of heparin.
J. Of. Biological Chemistry - 249 - Février 74 - 904-7.

70 - R.M. KRAUSS, P.M. HERBERT, R.I. LEVY, D.S. FREDERICKSON

Activation and inhibition of LPL by apo. LP.
Circ. res. 1973 - 33 (4).

71 - H. GRETEN - B. WALTER

Purification of rat adipase tissue LPL
Fed. Eur. Biochem. Soc. lett. - 1973 - 35 (1).

72 - D.R. RAO, G.E. HAWKINS, R.C. SMITH

Effect of glucose and insulin on LPL activity in adipose tissue and milk
J. Dairy Sci. - 1973 - 56 (11).

73 - G. CASTRO, D. GUISSARD, P. CHERRIER

Effect of insulin and glucagon on post-heparinic activity of plasma in normal and alloxan - Diabetics rats.
Rev. Fac. Ing. Quim. - Univ. Nac. Litoral - 1973 - 40-41.

74 - H. JEDIDI et AL

HL caused by primary lipid metabolism anomalies a propos of 2 cases.
Tunisie médicale - 1972 - 50 - 405-15.

75 - DE GENNES

Therapeutic correction of hereditary. idiopathic HL. evaluation
of a standard diet.

New-Presse médicale - 1973 - 2 - 2457-64.

76 - L.A. CARLSON

Clinical aspects of classification of primary HL.

Advances in experimental medicine and biology - 38 - 1973.



